

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年 9 月 15 日 (15.09.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/085214 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 249/06, A61K 31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P 1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D 401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/004379

(22) 国際出願日: 2005 年 3 月 7 日 (07.03.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2004-063243 2004 年 3 月 5 日 (05.03.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD) [JP/JP]; 〒1038416 東京都中央区日本橋本町 2 丁目 2 番 3 号 Tokyo (JP).

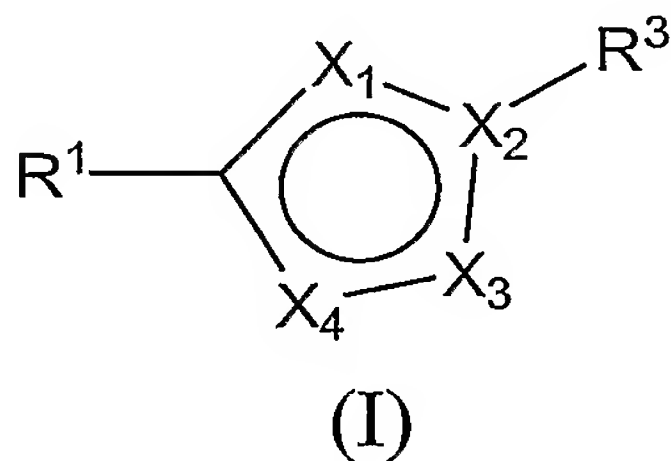
(72) 発明者; および

(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ): 川元 博 (KAWAMOTO, Hiroshi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所内 Ibaraki (JP). 伊藤 智 (ITO, Satoru) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 佐藤 淳志 (SATO, Atsushi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 永富 康司 (NAGATOMI, Yasushi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 平田 ゆかり (HIRATA, Yukari) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番地 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 木村 敏史 (KIMURA, Toshifumi) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 鈴木 元太郎 (SUZUKI, Gentaroh) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 佐藤 啓生 (SATO, Akio) [JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保 3 番 萬有製薬株式会社つくば研究所 Ibaraki (JP). 太田 尚 (OHTA, Hisashi)

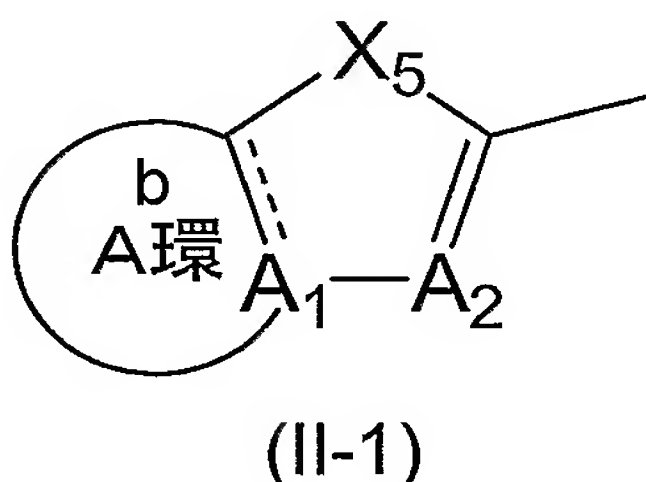
[続葉有]

(54) Title: DIARYL-SUBSTITUTED FIVE-MEMBERED HETEROCYCLE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: ジアリール置換複素 5 員環誘導体



(57) Abstract: A compound represented by the formula (I): [wherein X₁ represents oxygen, etc.; X₂ represents nitrogen, etc.; X₃ represents nitrogen, etc.; X₄ represents nitrogen, etc.; and R¹ represents the formula (II-1): (A) ring A (wherein X₅ represents sulfur, etc.; A₁ represents carbon, etc.; A₂ represents nitrogen, etc.; and ring A represents phenyl, etc.)] or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. They have mGluR1 inhibitory activity and are useful in the prevention or treatment of convulsion, acute pains, inflammatory pains, chronic pains, brain disorders such as brain infarction or transient cerebral ischemic attack, mental function disorders such as schizophrenia, anxiety, drug dependence, Parkinson's disease, or gastrointestinal disorders.



b...A RING

[続葉有]

WO 2005/085214 A1



[JP/JP]; 〒3002611 茨城県つくば市大久保3番 萬有製薬株式会社 つくば研究所 Ibaraki (JP).

(74) 共通の代表者: 萬有製薬株式会社 (BANYU PHARMACEUTICAL CO.,LTD); 〒1038416 東京都中央区日本橋本町2丁目2番3号 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

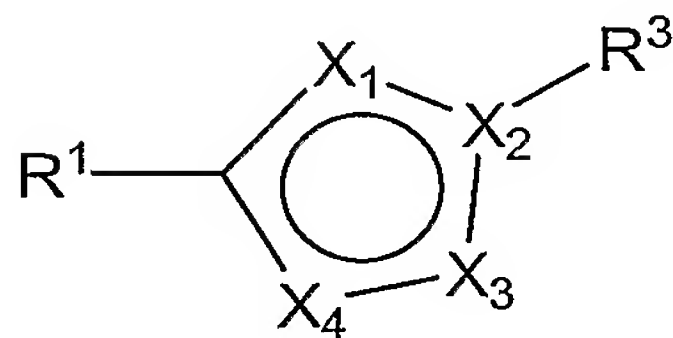
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

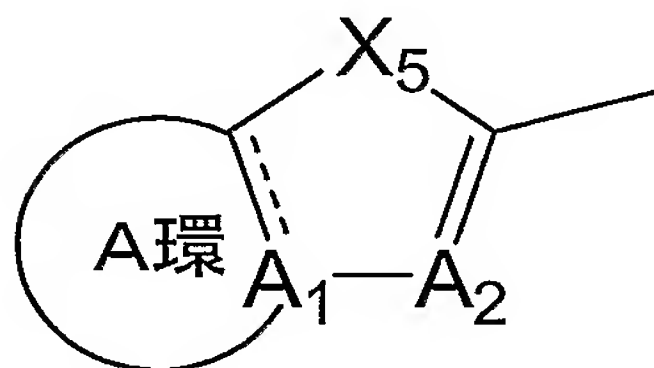
(57) 要約:

本発明は、mGluR1阻害作用を有し、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存及、パーキンソン病又は胃腸障害の予防又は治療に有用である式 (I)



(I)

[式中、 X_1 は酸素原子等を示し、 X_2 は窒素原子等を示し、 X_3 は窒素原子等を示し、 X_4 は窒素原子等を示し、 R^1 は式 (II-1)]



(II-1)

(式中、 X_5 は硫黄原子等を示し、 A_1 は炭素原子等を示し、 A_2 は窒素原子等を示し、A環はフェニル基等示す)] で表される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

明細書

ジアリール置換複素 5 員環誘導体

技術分野

本発明はジアリール置換複素 5 員環誘導体に関する。

5 背景技術

グルタミン酸は中枢神経系において、興奮性伝達を媒介している神経伝達物質である。グルタミン酸は、種々の神経伝達作用に加えて神経細胞の生存と死、分化及び増殖、神経及びグリア細胞の発達、成熟あるいは発達脳の神経伝達効率の可塑的な変化といった多くの重要な脳機能に関係している（例えば、アニュアル
10 レビュー オブ バイオフィジックス アンド バイオモレキュラー ストラクチャー (Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure)、23 巻、319 頁 (1994 年) 等参照)。

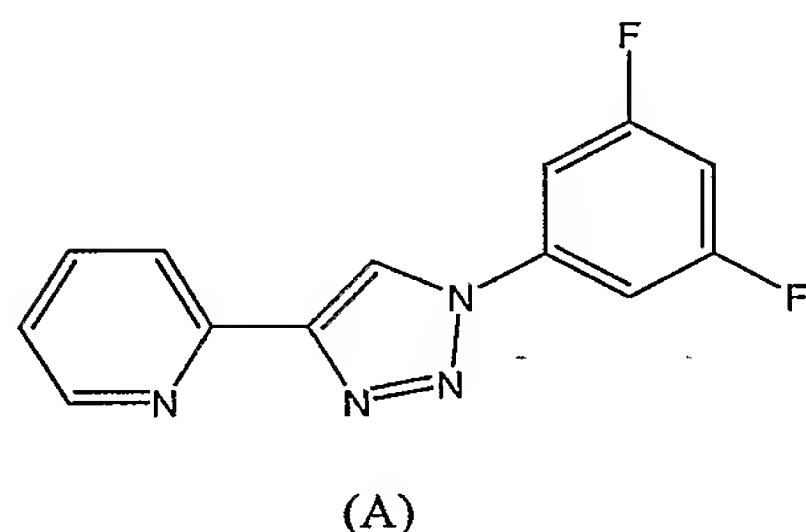
薬理学的、分子生物学的研究により、ほ乳類の中枢神経系のグルタミン酸受容
15 体は、イオンチャンネル型グルタミン酸受容体とメタボトロピックグルタミン酸受容体（以下、「mGluR」という）の 2 種類に分類されている。イオンチャンネル型グルタミン酸受容体は、異なるサブユニット蛋白の複合体からなり、リガンドの結合により開閉されるイオンチャンネルである。一方、mGluR は GTP 結合蛋白に共役し、GTP 結合蛋白を介して細胞内セカンドメッセンジャー
20 の産生あるいはイオンチャンネルの活性を調節して作用を示す（例えば、ブレイン リサーチ レビューズ (Brain Research Reviews)、26 巻、230 頁 (1998 年) 等参照)。

これまでの研究により mGluR は、mGluR 1 乃至 8 の異なる 8 種類のサブタイプとして存在することが報告されている。これらは、アミノ酸配列の相同
25 性、シグナル伝達、薬理学的特性により、3 つのサブグループに分類される。細胞内シグナル伝達に対してグループ I (mGluR 1 及び 5) はホスホリパーゼ C を活性化し、グループ II (mGluR 2 及び 3) 及びグループ III (mGluR 4、6、7 及び 8) はアデニレートシクラーゼ活性を調節することにより、サイクリックアデノシン 1 リン酸 (cAMP) のホルスコリン刺激による蓄積を

抑制する。また、グループ I I は、例えば、ジャーナル オブ メディシナル
ケミストリー (J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y、42 巻、1027 頁 (1999 年) 等に記載の L Y 354740 によって選
択的に活性化され、グループ I I I は L - A P 4 により選択的に活性化される。

- 5 さらに各種受容体は、網膜に特異的に存在する m G l u R 6 を除いて、脳・神経
系の広い範囲に発現し、しかもそれぞれは特徴的な脳内分布を示し、それぞれの
受容体が異なる生理的役割を果たしていると考えられている (例えば、ニューロ
ケミストリー インターナショナル (N e u r o c h e m i s t r y I n t e
r n a t i o n a l)、24 巻、439 頁 (1994 年) 及びヨーロッパ
10 ジャーナル オブ ファーマコロジー (E u r o p e a n J o u r n a l o
f P h a r m a c o l o g y)、375 巻、277 頁 (1999 年) 等参照)。

また、前記式 (I) と構造上近似する化合物としては、例えば、式 (A)



- 15 で表わされる化合物が記載されている (例えば、W O 03 / 051315 号公
報参照。)

- 上記式 (A) で表される化合物は、トリアゾール基の 1 位に結合した基がフッ
素置換されたフェニル基である点において、本願発明に係る化合物と共通するが、
該式 (A) の有するトリアゾール基の 4 位に結合した基がピリジル基であるの
に対して、本願発明に係る化合物 (I) の有するトリアゾール環の 4 位に結合する
20 基は、双環基である点において異なる。さらに、(A) で表わされる化合物は、
m G l u R 5 のモジュレーターであるのに対して、本発明に係る化合物 (I) は、
m G l u R 1 阻害作用を示す化合物である点においても異なる。

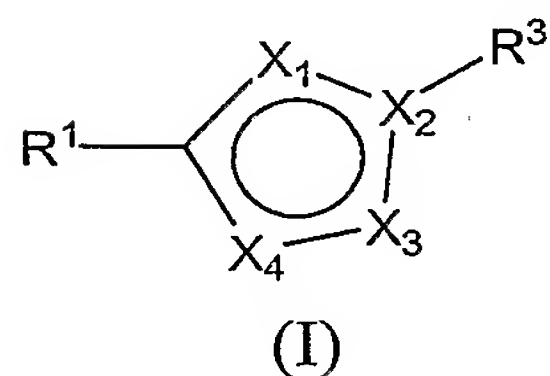
発明の開示

- そこで、本発明は、m G l u R 1 阻害作用を有する新規物質を提供することを
25 目的とする。

本発明者らは、特定のジアリール置換複素 5 員環誘導体が m G l u R 1 阻害作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、上記目的を達成するために、下記 (1) ~ (20) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

5 (1) 式 (I) :



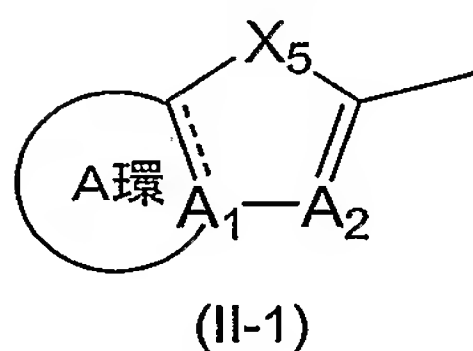
[式中、 X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、

X_2 は、窒素原子又は炭素原子を示し、

X_3 は、窒素原子又は炭素原子を示し、

10 X_4 は窒素原子又は炭素原子を示し、

R^1 は下記式 (II-1) :



(式中、 $-X_5-$ は、 $-S-$ 又は $-A_4=A_3-$ を示し、 A_1 は炭素原子又は窒素原子を示し、 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2

15 乃至 A_4 のうちの任意の 1 又は 2 が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの 2 又は 1 が CR^4 を示し、

は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示す) を示し、

20 R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示し、

A 環は、置換基群 α からなる群より選択される置換基を 1 乃至 3 有していても

よい、以下の (1) 又は (2)

(1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の 5 又は 6 員環 (該環は、1 又は 2 のオキシ基で置換されていてもよい) を示すか、或いは

5 (2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S 及び O からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有していてもよい、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の 5 又は 6 員環 (該環は、1 又は 2 のオキシ基で置換されていてもよい) を示し、

10 R^2 は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基及びトリアルキルシリル基からなる群より選択される基を示し、

R^3 は、ハロゲン原子、低級アルキル基 (該低級アルキル基はハロゲン原子で地置換されていてもよい)、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基、ヒドロキシ基及びアミノ基からなる群より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい、以下の (A) 又は (B) の基

15 (A) フェニル基

(B) N、S 及び O からなる群より選択されるヘテロ原子を環内に 1 乃至 3 有する 5 又は 6 員の不飽和の若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。] で表わされる化合物 (ただし、4 - [5 - (2 - ナフタレニル) - 1 H - [1, 2, 4]

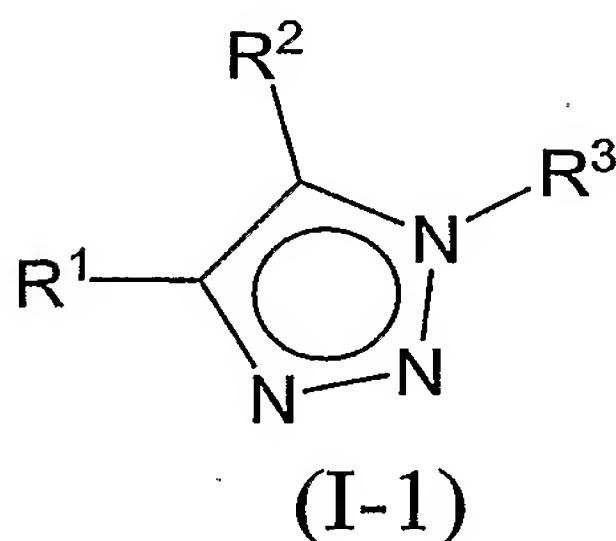
20 トリアゾール - 3 - イル] - ピリジン、3 - (1, 3 - ベンゾ ジオキソール - 5 - イル) - 5 - (2 - エチルフェニル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール、6 - [5 - (4 - ピリジル) - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 4 - イル] - キノリン、3 - (5 - フェニル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) ナフタレン - 2 - オール、3 - [5 - ピリジン - 4 - イル - 1 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - ナフタレン - 2 - オール、5 - (キノリン - 2 - イル) - 2 - (3 - シアノフェニル) - テトラゾール、3 - [5 - (3, 5 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 H - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - キノリン、3 - ナフタレン - 2 - イル - 5 - フェニル - 4 H - [1, 2, 4] トリアゾール、3 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イ

ルー 1-メチルー 5-オトリルー 1H-[1, 2, 4] トリアゾール、5-(5-フェニルー 4H-[1, 2, 4] トリアゾルー 3-イル) イソベンゾフラン-1, 3-ジオンである化合物は除く。) 又はその薬学的に許容される塩。

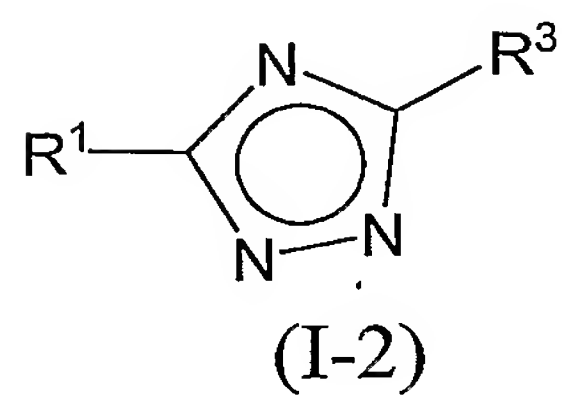
置換基群 α : 低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原

- 5 子、アリール基、ジ低級アルキルアミノ基 (該ジ低級アルキル基どうしが互いに結合して、これらが窒素原子と一緒にあって、5乃至7員の脂肪族ヘテロ環を形成してもよく、また、該脂肪族ヘテロ環を構成する炭素原子の1つが酸素原子で置き換わっていてもよい)、低級アルコキシ基、オキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基で置
- 10 換されていてもよく、また、該低級アルキル基が分岐の低級アルキル基である場合には、分岐したアルキル基どうしが互いに結合して、炭素数3乃至6のシクロアルキル基又はシクロアルキレン基を形成していてもよく、該低級アルキル基が分岐の低級アルキル基である場合には、分岐したアルキル基どうしが互いに結合して、炭素数3乃至6のシクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、低級アルキル
- 15 基、ヒドロキシ基、アラルキル基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい) また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒にあって、シクロアルキル基を形成していてもよい。)、シクロアルキル基 (該シクロアルキル基を構成する任意の炭素原子の1つが、酸素原子で置き換わっていてもよい)、低級アルキルオキシ基、ハロゲン
- 20 原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、アミノ基及びヒドロキシ基

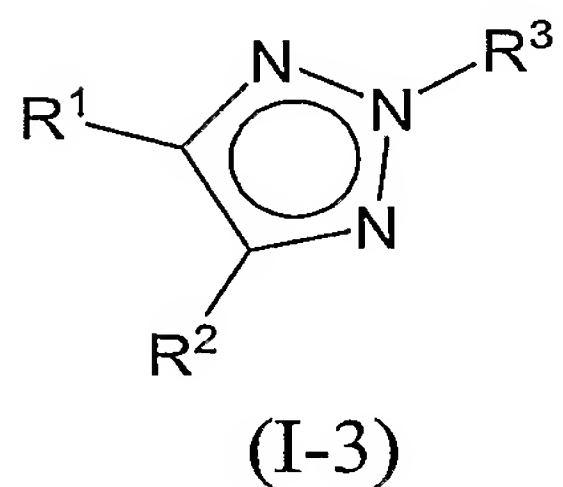
(2) 式 (I) が、式 (I-1) :



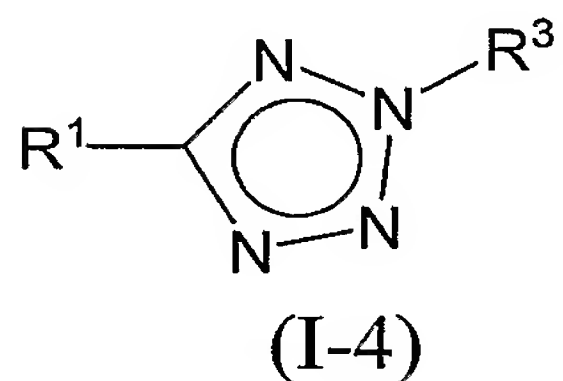
、式 (I-2) :



、式 (I-3) :

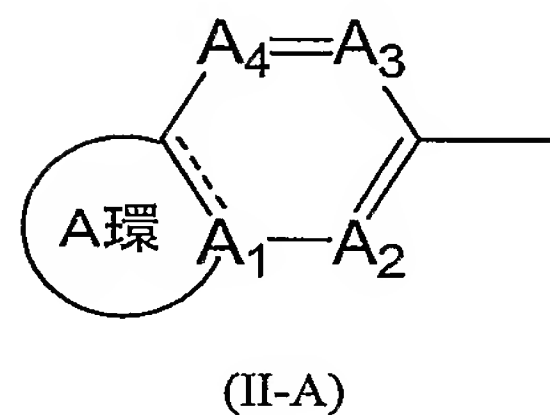


5 又は式 (I-4) :



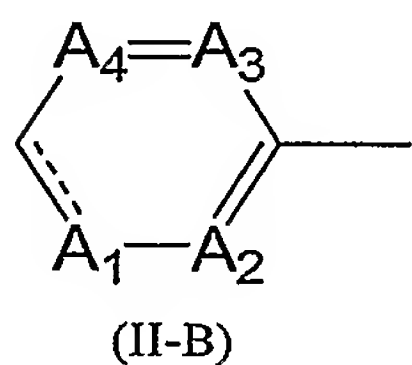
[式中、各記号は前記に同じ] である前記 (1) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(3) R¹が、式 (II-A) :



[式中、各記号は前記に同じ] である前記 (1) 又は (2) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

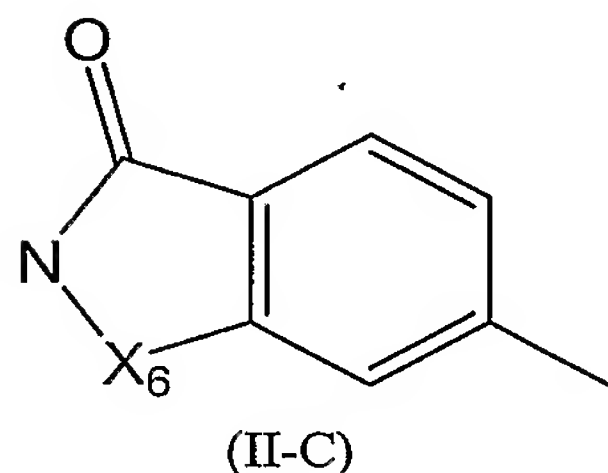
(4) 式 (II-A) 中の式 (II-B)



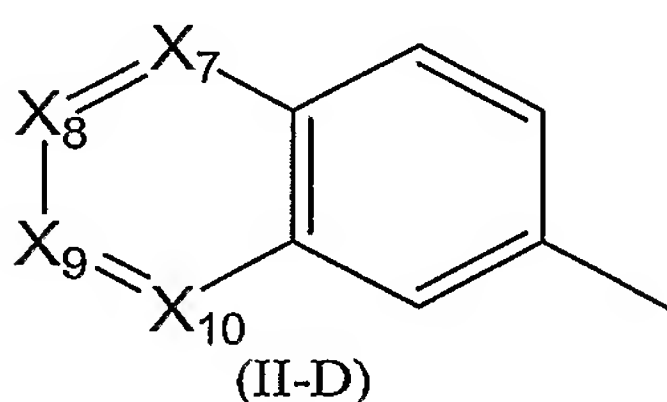
15 がフェニル基である請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(5) A環が、A環の構成原子として窒素原子を少なくとも1つ有する前記(3)又は(4)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(6) 式(I I-A)が、式(I I-C)



5 又は式(I I-D)



[式中、X₆はCH₂又はCH=CHを示し、X₇乃至X₁₀は、X₇乃至X₁₀のうち、一つが窒素原子であり、残りが炭素原子を示す]で表される基(該基は、A環が有していてもよい前記置換基群αより選択される置換基を1乃至3有していてもよい)である前記(3)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7) 式(I I-A)が式(I I-C)である前記(6)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8) 式(I I-A)が式(I I-D)である前記(6)に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(9) 式(I)が、式(I-1)又は式(I-4)である前記(1)、(2)、(3)又は(4)に記載の化合物(ただし、R¹が置換された又は無置換のナフチル基である場合を除く)又はその薬学的に許容される塩。

(10) 式(I)で表される化合物が、前記式(I)で表される化合物が、5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

5-メチル-4-(1-オキソインダン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール、

5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-

- 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (1 H-インドール-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4- (キノリン-6-イル) - 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 5 5-メチル-4- (ナフタレン-2-イル) - 5-メチル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4 H-クロメン-7-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 ゴール、
- 1 - (2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4- (2-メチルキノリン-6-イル) - 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4-キノキサリン-6-イル) - 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 4 - (1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1 H-イソインドール-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1 H-イソインドール-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 4 - (2, 2-ジメチル-1-オキソインダン-5-イル) - 5-メチル-1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4- (2-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 5-メチル-4- (4-オキソ-4 H-クロメン-6-イル) - 1-フェニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン3-イル) - 5-メチル-4- ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) - 1 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (3, 4-ジヒドロ-2 H-1-オキサ-9-アザアントラセン-6-イ

ル) - 1 - (2-フルオロピリジン 3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン 3-イル) - 5-メチル-4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

5

1 - (2-フルオロピリジン 3-イル) - 4-イソキノリン-7-イル-5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-イソキノリン-3-イル-5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

10 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2, 2-ジメチル-1-オキソインダン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチルキノリン-6-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (6-クロロ [1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 4 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

15

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ [1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

20

4 - (2-クロロキノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 1-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

25

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - ((2R*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - ((2S*)-メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

- 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (2, 2-ジメチル-1-オキソインダノ-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 5 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシキノリン-6-イル) - 5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-tert-ブチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキソインダノ-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-ジメチルアミノ-キノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキソインダノ-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-クロロ-3-エチル-キノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 4 - (2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシ-1-オキソインダノ-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2 - (4-メチルピペラジ

ン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ

5 アゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
10 4-(2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
15 アゾール、

1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

20 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-4-ヒドロキシ-インダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4-(2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

25 4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-イソプロピル-1-オキソ-インダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メチル-2-メチルカル
ボニルオキシ-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1,
2, 3] トリアゾール、

5 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチ
ル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] ト
リアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシ-2-メチル-
1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリア
ゾール、

10 4 - ((2 S*) -メトキシ- (2 R*) -メチル-1-オキソインダン-5-イ
ル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2,
3] トリアゾール、

4 - ((2 R*) -メトキシ- (2 S*) -メチル-1-オキソインダン-5-イ
イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1,
15 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-ピロリジン-1-イル-
キノリン-6-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-
4-オキソ-4-メチルクロメン-7-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリア
20 ゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチル-イ
ンダン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキソ-1
H-インデン-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

25 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メチル-1-オキソ-1
H-インデン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (3-メチル-4-オキソ-4
H-クロメン-7-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -

(2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (ベンズチアゾール-6-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5 4- (5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5-メチル-4- (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1- (ピリジン-3-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

10 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4- (2-メタンシルホニル-キノリン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4- [(2-イソプロピル-メチル-アミノ) -キノリン-6-イル] - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

15 4- (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4- (5-オキソ-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 5-メチル-1H-[1,

20 2, 3] トリアゾール、

4- (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) - 1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-4-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ

25 アゾール、

4- (2-tert-ブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-エチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1- (2-フル

- オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-4-オキソ-
 4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-3,
 5 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
 リアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-3,
 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
 リアゾール、
 10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-1-
 メチル-エチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-5-メチル-1
 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-(2, 3-ジメチル-
 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-5-メチル-1H-
 15 [1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-
 (2-フルオロピリジン-3-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-ク
 ロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 20 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3R*)-メチル-4-オ
 キソ-クロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S*)-メチル-4-オ
 キソ-クロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-イソインドリ
 25 ン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-{1, 2, 3}
 トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-イソプロピル-イミダゾ

[1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4, -ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1

5 H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-ベンジル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

10 4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3]

15 トリアゾール、

4-(2-イソブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 1H-[1,

20 2, 3] トリアゾール、

4-(3, 3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

25 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(1a-メチル-2-オキソ-1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロパ [b] ナフタレン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2-メチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-エチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5 4- (2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

10 5- (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

15 4- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

20 4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -1-オキソ-イソキノリン-6-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール又は

1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -キノリン-6-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25 (11) 式 (I) で表される化合物が、1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4- (1-オキソインダネ-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 (13) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10 (14) 式 (I) で表される化合物が、1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15 (15) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20 (16) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(17) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25 (18) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(19) 式 (I) で表される化合物が、4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メ

チループロピル)－1－オキソーイソキノリン－6－イル)－1－(4－フルオ
ロフェニル)－5－メチル－1H－[1, 2, 3] トリアゾールである前記
(1) 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 (20) 式 (I) で表される化合物が、1－(4－フルオロフェニル)－5－
メチル－4－(2－(2－ヒドロキシ－2－メチループロピル)－キノリン－
6－イル)－1H－[1, 2, 3] トリアゾールである前記 (1) 記載の化合物
又はその薬学的に許容される塩。

上記 (1) ～ (20) の化合物又はその薬学的に許容される塩は、mGluR
1 阻害作用を有する。すなわち、本発明は、(1) ～ (20) に記載の化合物又
10 はその薬学的に許容される塩からなる mGluR 1 阻害剤を提供する。

グループ I に選択的な作働薬である 3, 5-dihydroxyphenylglycine (以下 DHPG という) は脳室内に投与されたとき、痙攣を生ずること
が報告されている (例えば、ジャーナル オブ ニューロサイエンス リサー
チ (Journal of Neuroscience Research)、
15 51 巻、339 頁 (1998 年) 等参照)。

一方、mGluR 1 選択的拮抗薬を用いた試験では、抗痙攣薬の作用評価に汎
用されている pentylenetetrazole 誘発痙攣モデルにおいて R
S-1-aminoindan-1, 5-dicarboxylic acid
(以下 AIDA という) が用量依存的な抗痙攣作用を示すこと (例えば、ニュー
20 ロファーマコロジー (Neuropharmacology、37 巻、1465
頁 (1998 年) 等参照) に加えて、遺伝的に易痙攣性を示すマウス及びラット
において音刺激誘発痙攣に対して抑制作用を示す (例えば、ヨーロッパ
ジャーナル オブ ファーマコロジー (European Journal o
f Pharmacology)、368 巻、17 頁 (1999 年) 等参照) と
25 報告されている。さらに、他の選択的拮抗薬である LY456236 がヒトの痙
攣のモデルとして知られている扁桃核キンドリングラットで痙攣持続時間および
その度合いを低下させると報告されている (例えば、ニューロファーマコロジー
(Neuropharmacology)、43 巻、308 頁 (2002 年) 等
参照)。

これらの知見は、mG l u R 1 阻害剤が痙攣の予防又は治療に有用であることを示唆する。

従って、mG l u R 1 阻害作用を有する上記（１）～（２０）記載の化合物は又はその薬学的に許容される塩は、痙攣の予防又は治療に有効であると考えられる。

また、DHPGを脊髄腔内に投与したとき、ラットにおいて、機械刺激に対する異痛および疼痛過敏または温熱刺激に対する疼痛過敏が生じる（例えば、ニューロレポート（Neuroreport）、９巻、１１６９頁（１９９８年）等参照）。

一方、拮抗薬を用いた検討においては、脳内にA I D Aを投与した場合に、痛覚閾値が上昇すること（例えば、ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス（The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics）、２８１巻、７２１頁（１９９７年）等参照）、脊髄腔内へのA I D Aの投与によって脊髄損傷痛覚過敏モデル（例えば、ジャーナル オブ ニューロトラウマ（Journal of Neurotrauma）、１９巻、２３頁（２００２年）等参照）および関節炎モデル（例えば、ザ ジャーナル オブ ファーマコロジー アンド エクスペリメンタル セラピューティクス（The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics）、３００巻、１４９頁（２００２年）等参照）等の持続的疼痛モデルにおいて鎮痛作用を示す。

これらの知見は、mG l u R 1 阻害剤が、急性疼痛のみならず炎症性疼痛や慢性疼痛に対して、鎮痛作用を有する可能性を示唆する。

従って、mG l u R 1 阻害作用を有する上記（１）～（２０）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、急性疼痛、炎症性疼痛又は慢性疼痛の予防又は治療に有用であると考えられる

また、一過性全脳虚血一再灌流モデルにおいて認められる海馬の遅発性神経細胞死に対するA I D Aの抑制作用（例えば、ニューロファーマコロジー（Neuropharmacology）、３８巻、１６０７頁（１９９９年）及び

ニューロサイエンス レターズ (Neuroscience Letters)、
293 巻、1 頁 (2000 年) 等参照)、mGluR1 選択的拮抗薬 (3aS,
6aS) - 6a-naphthalen-2-ylmethyl-5-methyliden-hexahydro-cyclopenta [c] furan-
5-one (以下、「BAY36-7620」という) による、ラット硬膜下出
血モデルにおける大脳皮質梗塞容積の減少作用 (例えば、ユーロピアン ジャー
ナル オブ ファーマコロジー (European Journal of P
harmacology)、428 巻、203 頁 (2001 年) 等参照) および
他の選択的拮抗薬 R128494 では、ラット中大脳動脈結紮モデルにおける梗
塞総容積の減少 (例えば、ニューロファーマコロジー (Neuropharma
cology)、43 巻、295 頁 (2002 年) 等参照) が見られる。

これらの知見は、mGluR1 阻害剤が、脳梗塞或いは一過性脳虚血発作等の
脳障害に対する保護作用を有する可能性を示唆する。

従って、mGluR1 阻害作用を有する上記 (1) ~ (20) の化合物又はそ
の薬学的に許容される塩は、脳梗塞或いは一過性脳虚血発作等の脳障害の予防又
は治療に有用であると考えられる。

また、DHPG を脳側坐核内に投与することにより自発運動量の増加が認められ、
その作用はドパミン受容体刺激薬を投与した際の反応に類似しており (例えば、
ユーロピアン ジャーナル オブ ニューロサイエンス European J o
urnal of Neuroscience)、13 巻、2157 頁 (2001 年) 等参照)、さらに、例えば、サイコファーマコロジー (Psychoph
armacology)、141 巻、405 頁 (1999 年) 等には、DHPG
を脳側坐核内に投与した際、実験的動物モデル及び統合失調症患者で認められる
プレパルスインヒビション障害が生じている。DHPG により生じたこれらの反
応は、いずれもアポモルヒネを始めとするドパミン受容体刺激薬或いはアンフェ
タミン、メタンフェタミン等のドパミン遊離薬で認められる反応に類似している。
一方、既存の抗精神病薬は、過剰に興奮したドパミン神経を抑制することにより
作用を発現するものと考えられる。

DHPG によってドパミン刺激作用と類似の反応が認められたことは側坐核に

におけるmG l u R 1 及びmG l u R 5 の精神機能障害への関与が示唆され、mG l u R 1 阻害剤は、それらの症状を改善させる可能性を示唆する。

従って、mG l u R 1 阻害作用を有する上記（１）～（２０）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、統合失調症等の精神機能障害の予防又は治療に有用
5 であると考えられる。

また、薬剤の抗不安作用を検出可能な評価系として汎用されているラットを用いたV o g e l 型葛藤試験において、選択的拮抗薬R 1 2 8 4 9 4 が罰を伴う飲水を増加させたとの報告がある（例えば、ニューロファーマコロジー（N e u r o p h a r m a c o l o g y）、43巻、295頁（2002年）等参照）。

10 この知見は、mG l u R 1 阻害剤が抗不安作用を有する可能性を示唆している。

従って、上記（１）～（２０）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、不安の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、先に記載した非特許文献16では、mG l u R 1 選択的拮抗薬であるB A Y 3 6 - 7 6 2 0 が、NMDA受容体拮抗薬であるMK-801により促進される脳内自己刺激を抑制するとの記載がある。NMDA受容体拮抗薬は、その多くが依存性を生じると臨床的に明らかになっていることから、本試験系はMK-
15 801による依存性の一部を反映しているモデルと考えられている。

これらの知見は、mG l u R 1 受容体の選択的拮抗薬は、薬物依存の予防又は治療薬になる可能性を示唆する。

20 従って、上記（１）～（２０）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、薬物依存の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、ラットの視床下核を含んだ脳スライスを用いて細胞外電位を記録した試験において、DHPPGの局所適用により活動電位の発生頻度の増加が観察されている（例えば、ブレイン リサーチ（B r a i n R e s e a r c h）、766
25 巻、162頁（1997年）参照）ことから、mG l u R 1 またはmG l u R 5 により視床下核の活性化が生じると示唆されている。視床下核の興奮は、パーキンソン病の特徴であることはよく知られていることである。

これらの知見は、mG l u R 1 阻害剤は、パーキンソン病の予防又は治療薬になる可能性を示唆する。

従って、上記（１）～（２０）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、パーキンソン病の予防又は治療に有用であると考えられる。

また、逆流性食道炎（GERD）は最も一般的な上部消化管障害である。現在の薬物療法は胃酸分泌の抑制あるいは食道内での胃酸中和を目的としている。逆流に関わる主なメカニズムは下部食道括約筋の慢性的な緊張低下によるとこれまで考えられていた。しかしながら、例えば、ガストロエンテロlogy クリニカル ノース アメリカ（Gastroenterol Clin. North Am.）、１９巻、５１７頁－５３５頁（１９９０年）の報告では、下部食道括約筋の一時的弛緩（TLESRs）すなわち嚥下以外で生じる弛緩、によりほとんどの逆流エピソードが生じていることが示されてきている。さらに、GERD患者における通常の胃酸分泌は正常であることも見出されてきている。

下部食道括約筋（LES）は間歇的に弛緩しやすい。その結果、括約筋の弛緩時には機械的バリアが暫定的に失われるため、胃液が食道内に流入できる、この現象を「逆流」と定義する。

下部食道括約筋の一時的弛緩を示す「TLESR」との単語はガストロエンテロlogy（Gastroenterology）、１０９巻（２）、６０１頁－６１０頁（１９９５年）に従った定義である。

「逆流」との用語は、胃から食道内に流入する胃液として定義する。なぜなら、このような状態では機械的バリアが一時的に失われているからである。逆流性食道炎を示す「GERD」との単語はベイリヤーズ クリニカル ガストロエンテロlogy（Baillière's Clinical Gastroenterology）、１４巻、７５９頁－７７４頁（２０００年）に従った定義である。

上記の生理学および病態生理学的な意義により、上記（１）～（２０）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、胃腸障害の予防又は治療に有用であると考えられる。

発明を実施するための最良の形態

まず、本明細書で用いられる用語の意味を説明し、次に、本発明に係る化合物

について説明する。

「アリール基」とは、炭素数6乃至14の炭化水素環アリール基等が挙げられる。

「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6の直鎖又は分岐を有するアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、イソアミル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。

「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至9のシクロアルキル基を意味し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基が挙げられる。

「低級アルキルオキシ基」とは、ヒドロキシ基の水素原子が前記低級アルキル基で置換された基を意味し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基、イソヘキシルオキシ基等が挙げられる。

「ハロゲン原子」とは、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等を意味する。

「モノ低級アルキルアミノ基」とは、前記低級アルキル基によりモノ置換されたアミノ基を意味し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、*sec*-ブチルアミノ基又は*tert*-ブチルアミノ基等が挙げられる。

「ジ低級アルキルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基によりジ置換されたアミノ基を意味し、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、メチルプロピルアミノ基又はジイソプロピルアミノ基等が

挙げられる。

「アルカノイル基」とは、前記低級アルキル基とカルボニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルカルボニル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 5 「低級アルキルオキシカルボニル基」とは、ヒドロキシ基中の水素原子が、前記アルカノイル基で置換された基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロピルカルボニル基等が挙げられる。

- 「モノ低級アルキルカルバモイル基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイル基を意味し、例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基等が挙げられる。
- 10

- 「ジ低級アルキルカルバモイル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイル基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基等が挙げられる。
- 15

- 「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、前記低級アルキル基でモノ置換されたカルバモイルアミノ基を意味し、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。
- 20

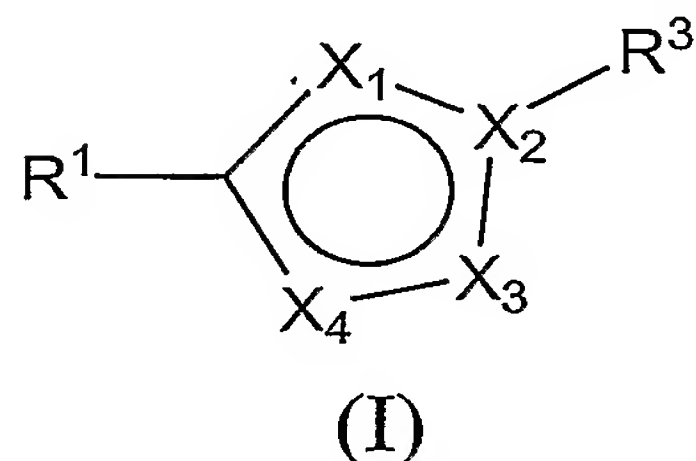
- 「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基でジ置換されたカルバモイルアミノ基を意味し、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、エチルメチルカルバモイルアミノ基、エチルイソプロピルカルバモイルアミノ基等が挙げられる。
- 25

「アルキルスルホニル基」とは、前記アルキル基とスルホニル基とが結合した基を意味し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、ブチルスルホニル基、等が挙げられる。

「トリアルキルシリル基」とは、同一又は異なる前記低級アルキル基で、トリ

置換されたシリル基を意味し、例えば、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基等が挙げられる。

本発明に係る前記式 (I) についてさらに具体的に開示するため、式 (I)



5 において用いられる各種記号について、具体例を挙げて説明する。

X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、これらのうち、窒素原子又は CR^2 が好ましく、 CR^2 がより好ましい。

R^2 は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基又はトリアルキルシリル基を示し、これらのうち、

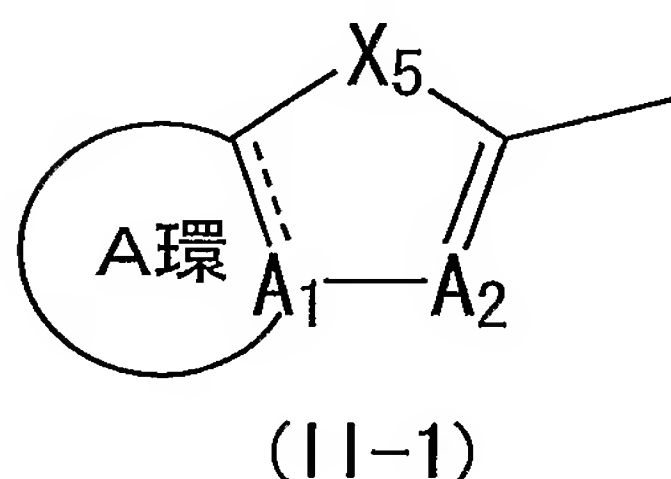
10 水素原子、シアノ基又は低級アルキル基が好ましく、シアノ基又は低級アルキル基がより好ましい。

X_2 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_2 としては、窒素原子であることが好ましい。

15 X_3 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_3 としては、窒素原子であることが好ましい。

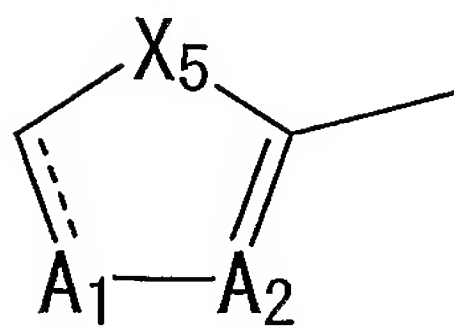
X_4 は、窒素原子又は炭素原子を示し、これらのうち、 X_4 としては、窒素原子であることが好ましい。

R^1 は、式 (II-1)



20 で表される基を示す。

前記式 (II-1) 中の式 (II-10)



(II-10)

で表される基について説明する。

A_1 は、炭素原子又は窒素原子を示す。

$-X^5-$ は、 $-S-$ 又は $-A_4=A_3-$ を示す。

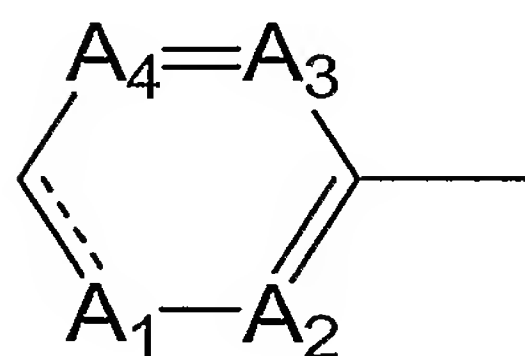
- 5 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 のうち、任意の 1 又は 2 が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの 1 又は 2 が CR^4 を示す。

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基を示す。

- 10 前記式 (II-1) 又は (II-10) 中の

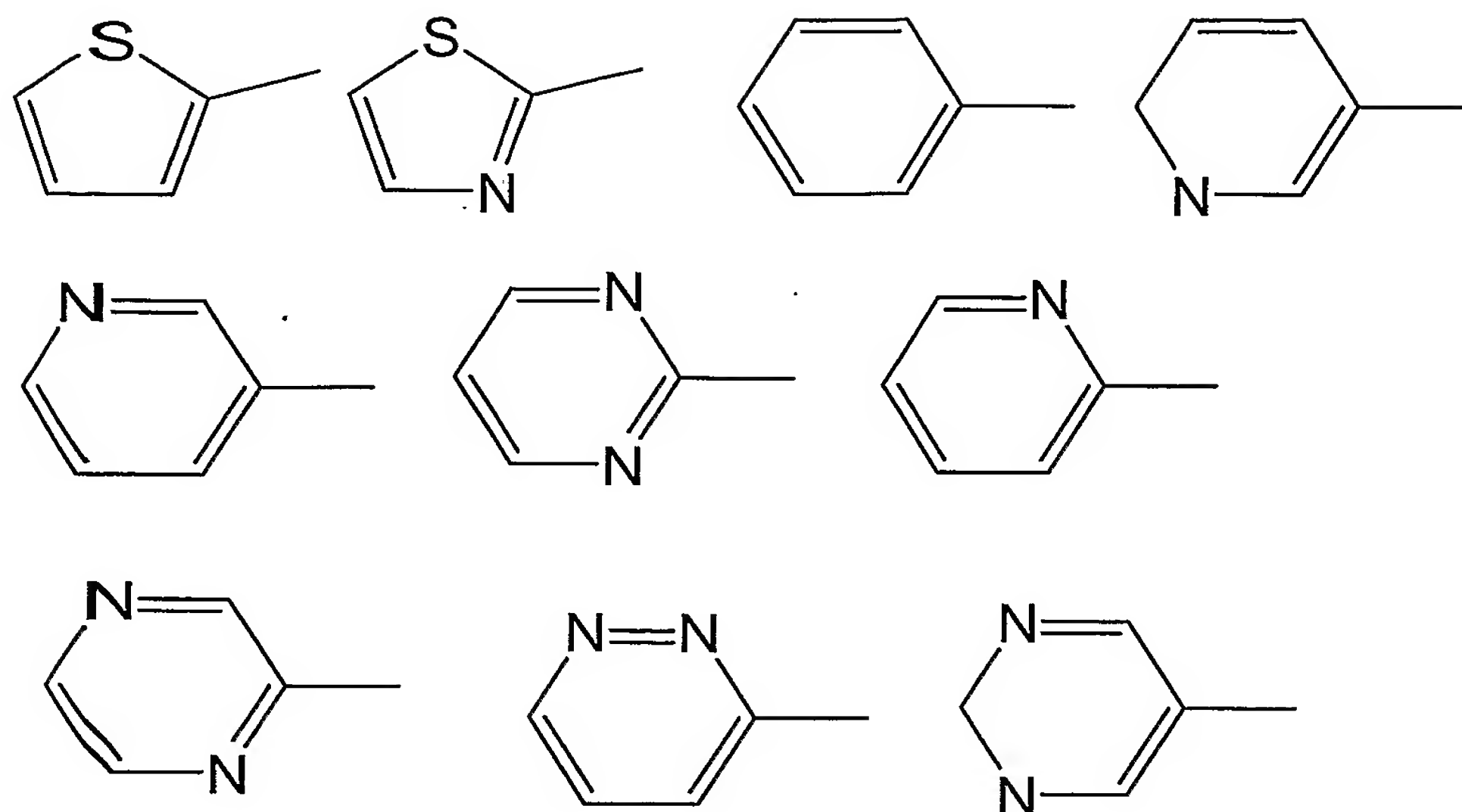
- 15 は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示し、二重結合である場合が好ましい。

以上より、式 (II-10) としては、式 (II-A)



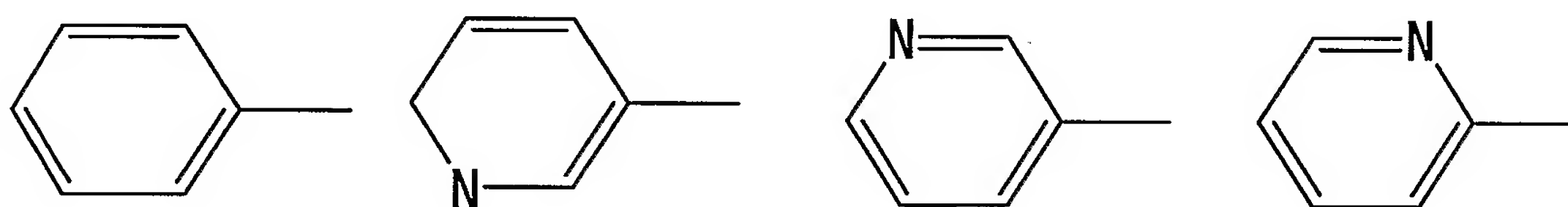
(II-A)

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物が好ましく、具体的には、例えば、下記式 (II-11)



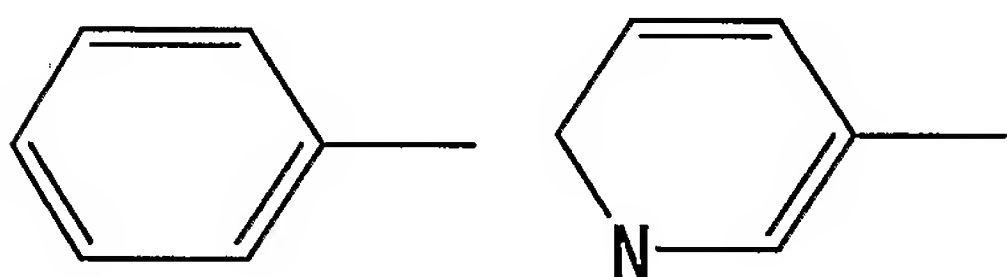
(II-11)

で表される基が挙げられ、これらのうち、
式 (I I - 1 2)



(II-12)

5 で表される基が好ましく、下記式 (I I - 1 3)



(II-13)

で表わされる基がより好ましい。

A 環は、以下の (1) 又は (2)

1) A 環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した若
10 しくは不飽和の 5 又は 6 員環を示すか、

或いは

2) A 環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S 及び O からなる群より選択

されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の5又は6員環を示す。

A環としては、A環の構成原子として、窒素原子を少なくとも1つ有する環が好ましい。

5 A環は、低級アルキル基（該低級アルキル基は、さらに、ヒドロキシ基、ハロゲン原子又はアリール基で置換されていてもよく、また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。）、シクロアルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アル
10 カノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよく、さらに、A環は1又は2のオキシ基で置換されていてもよい。

15 該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好適である。

A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒になって、シクロアルキル基を形成していてもよい。

20 該シクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

該置換基の「ヒドロキシ基で置換された低級アルキル基」としては、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシ-1-メチルエチル基等が好適である。

25 該置換基の「ハロゲン原子で置換された低級アルキル基」としては、例えば、クロロメチル基、クロロメチル基、ブromoメチル基、フルオロメチル基等が好適である。

該置換基の「アリール基で置換された低級アルキル基」としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等が好適である。

該置換基の「シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル基、シク

ロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が好適である。

該置換基の「低級アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基等が好適である。

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基が好適である。

該置換基の「ジ低級アルキルアミノ基」としては、例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が好適である。

また、該ジ低級アルキルアミノ基には、同一又は異なる低級アルキル基が一緒になって、5乃至6員のヘテロ環を形成する場合も含まれ、さらに、該5乃至6員のヘテロ環を構成する任意のメチレン基の1つが、O、N又はSで置換されていてもよい。

該メチレン基がNで置換されている場合には、Nはさらに、低級アルキル基で置換されていてもよい。

該5乃至6員のヘテロ環としては、例えば、ピロリジン-1-イル基、ピペリジン-1-イル基、4-メチルピペリジン-1-イル基、4-エチルピペリジン-1-イル基、モルホリン-4-イル基等が好適である。

該置換基の「アルカノイル基」としては、例えば、アセチル基、プロピオニル基等が好適である。

該置換基の「アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基等が好適である。

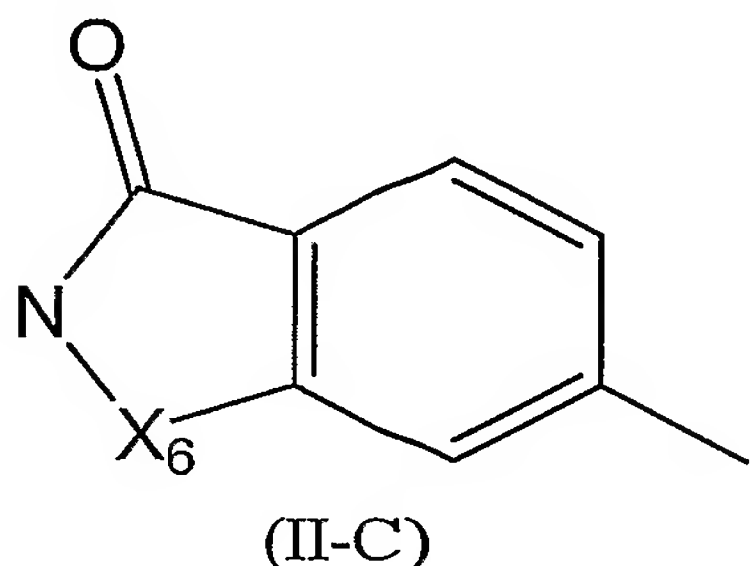
該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイル基」としては、例えば、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、エチルメチルカルバモイル基等が好適である。

該置換基の「モノ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、例えば、メチルカルバモイルアミノ基、エチルカルバモイルアミノ基、イソプロピルカルバモイルアミノ基等が好適である。

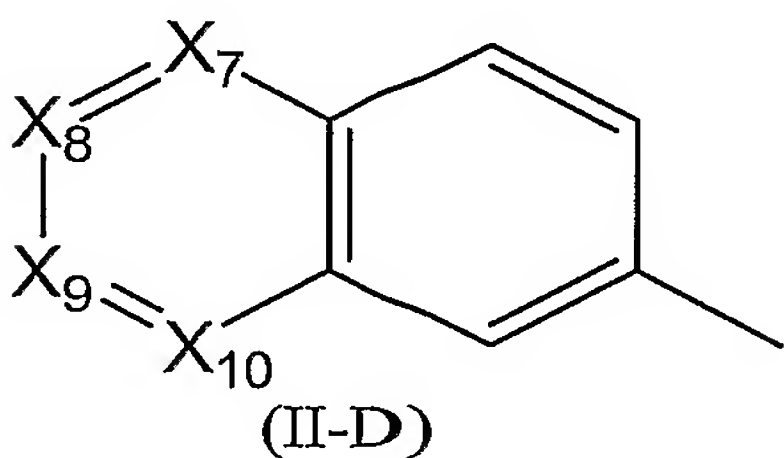
該置換基の「ジ低級アルキルカルバモイルアミノ基」としては、例えば、ジメチルカルバモイルアミノ基、ジエチルカルバモイルアミノ基、エチルメチルカルバモイルアミノ基、ジイソプロピルカルバモイルアミノ基等が好適である。

A環が置換基として、アルキル基及び低級アルキルオキシ基を有している場合には、該低級アルキル基と該低級アルキルオキシ基とが一緒になって、5又は6員のヘテロ環を形成していてもよい。

10 R^1 としては、式 (II-C)



又は式 (II-D)



15 [式中、 X_6 は CH_2 、 $CH=CH$ 又は CH_2-CH_2 を示し、 X_7 乃至 X_{10} は、 X_7 乃至 X_{10} のうち、一つが窒素原子であり、残りが炭素原子を示す]で表される基（該基は、A環が有していてもよい前記置換基群 α より選択される置換基を1乃至3有していてもよい）が好ましく、具体的には例えば、キノリン-6-イル基、キノリン-7-イル基、イソキノリン-7-イル基、イソキノリン-6-イル基、2-メチルキノリン-6-イル基、イソキノリン-3-イル基、2-メ
20 トキシキノリン-6-イル基、3-メトキシキノリン-6-イル基、2-ジメチルアミノキノリン-6-イル基、2-クロロ-3-エチルキノリン-6-イル基、2-モルホリン-4-イルキノリン-6-イル基、2-(4-メチルピペ

ラジーン-1-イル)-キノリン-6-イル基、2-ピロリジーン-1-イル-キノリン-6-イル基、2-メタンスルホニル-キノリン-6-イル基、2-イソプロピル-メチルアミノ-キノリン-6-イル基、2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1-オキソ-イソキノリン-6-イル基、キノキサリン-6-イル基、1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-エチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基、2-(2-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル基等が挙げられる。

R³は、

(A) フェニル基を示すか、或いは

15 (B) N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5乃至6員の不飽和の、若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。

該R³は、ハロゲン原子、低級アルキル基、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基及びヒドロキシ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい。R³が該置換基を2又は3有する場合には、これらの置換基は、同一又は異なってもよい。

該置換基の「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が好適である。

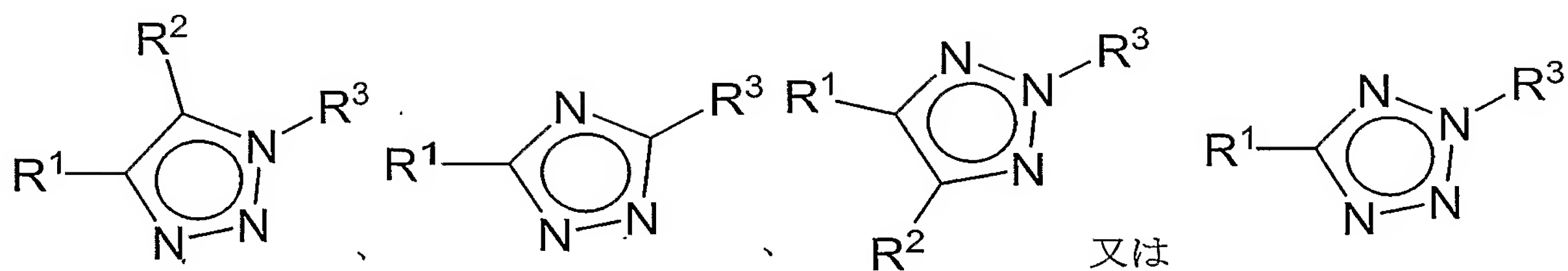
該置換基の「低級アルキル基」としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基等が好適である。

25 該置換基の「低級アルキルオキシ基」としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基等が好適である。

以上より、該置換基を有していてもよいR³としては、例えば、

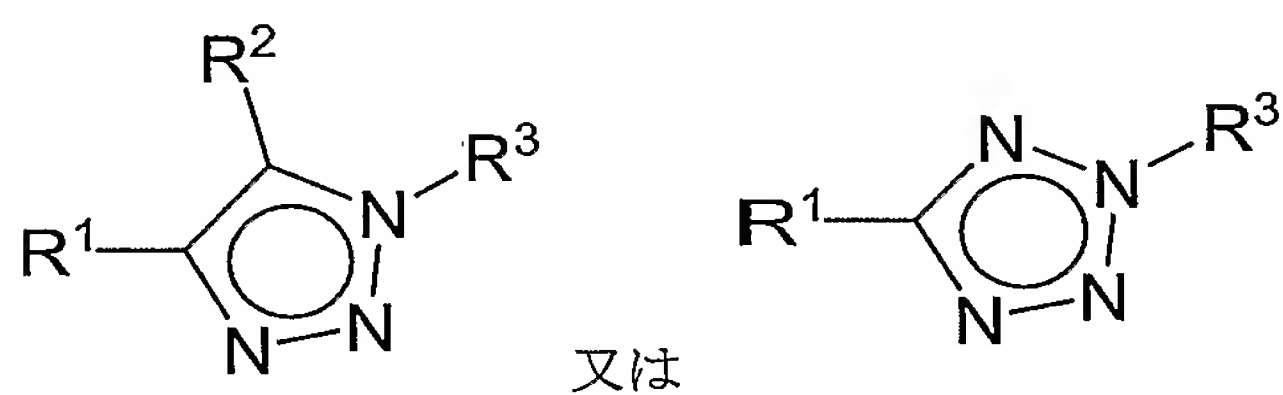
前記式(I)で表される化合物としては、

下記式(I-A)



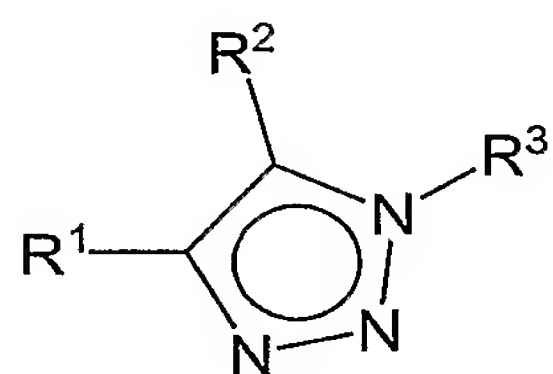
(I-A)

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表わされる化合物であることが好ましく、下記式 (I-B)



(I-B)

5 〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される化合物がより好ましく、前記式 (I-1)



(I-1)

〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される化合物がさらに好ましい。

ただし、前記 (I) に記載の化合物のうち、4-〔5-(2-ナフタレニ
 10 ル)-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ピリジン、3-(1,
 3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-(2-エチルフェニル)-1H-1,
 2, 4-トリアゾール、6-〔5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリ
 アゾール-4-イル]-キノリン、3-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4]
 トリアゾール-3-イル) ナフタレン-2-オール、3-〔5-ピリジン-4-
 15 イル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-ナフタレン-2-オー
 ル、5-(キノリン-2-イル)-2-(3-シアノフェニル)-テトラゾ
 ル、3-〔5-(3, 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチル-2H-

[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-キノリン、3-ナフタレン-2-イル-5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール、3-ベンゾ[1, 3] ジオキサール-5-イル-1-メチル-5-オトリル-1H-[1, 2, 4] トリアゾール、5-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) イソベンゾフラン-1, 3-ジオンである化合物である場合が除かれ、さらに、(I-B) 及び (I-1) 中の R^1 が置換された又は無置換のナフチル基である場合を除く。

なお、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 X_4 、 X_5 、 X_6 、 X_7 、 X_8 、 X_9 、 X_{10} 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 、A環及び-----の好ましい態様は、いずれを組み合わせてもよい。

本発明に係る化合物としては、より具体的には、例えば、
 5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4-(1-オキソインダン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-キノキサリン-6-

イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - イソインドール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

5 4 - (1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 2 - メチル - 1H - イソインドール - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2, 2 - ジメチル - 1 - オキソ - インダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 - フェニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

10 1 - (2 - フルオロピリジン 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - (2 - メチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
5 - メチル - 4 - (4 - オキソ - 4H - クロメン - 6 - イル) - 1 - フェニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

15 1 - (2 - フルオロピリジン 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ - 9 - アザ - アントラセン - 6 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

20 1 - (2 - フルオロピリジン 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 6 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン 3 - イル) - 4 - イソキノリン - 7 - イル - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

25 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - イソキノリン - 3 - イル - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2, 2 - ジメチル - 1 - オキソ - インダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 5 - メチル - 4 - (2 - メチル - キノリン - 6 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

- 1 - (6-クロロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル) - 4 - (2-フルオロ
 ピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ-[1, 5]ナフチリジン-2-イル) - 1H-[1, 2,
 5 3] トリアゾール、
- 4 - (5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 5]ナフチリジ
 ン-2-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1
 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-クロロキノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イ
 10 ル) - 1-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-
 1-オキシインダン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - ((2R*)-メ
 チル-1-オキシインダン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - ((2S*)-メ
 チル-1-オキシインダン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (2, 2-ジメチル-1-オキ
 ソーインダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (4-オキソ-4H-クロメ
 20 ン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシキノリン-6-
 イル) - 5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-tert-ブチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル) -
 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3]
 25 トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキソーイ
 ンダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3]
 トリアゾール、
- 4 - (2-ジメチルアミノキノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジ

- ン-3-イル) - 5-メチル- [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 4 - (1-オキソ-インダ-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 5 4 - (2-クロロ-3-エチル-キノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシ-1-オキソ-インダ-5-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 4 - (2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1 - (2-フル
- 15 オロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2 - (4-メチルピペラジン-1-イル) - キノリン-6-イル) - 5-メチル- [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 -
- 20 (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 4 - (2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル- 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-4-ヒドロキシ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

10 4 - (2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

15 4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メチル-2-メチルカルボニルオキシ-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

20 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリア

25 ゾール、

4 - ((2 S*) -メトキシ- (2 R*) -メチル-1-オキソインダン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4 - ((2 R*) -メトキシ- (2 S*) -メチル-1-オキソインダン-5-

イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-ピロリジン-1-イル-キノリン-6-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

5 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-4-オキソ-4-メチルクロメン-7-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチル-インデン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

10 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキソ-1H-インデン-5-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メチル-1-オキソ-1H-インデン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

15 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

20 4 - (ベンズチアゾール-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - (5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

5-メチル-4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -

25 1 - (ピリジン-3-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メタンスルホニル-キノリン-6-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4 - [(2-イソプロピル-メチル-アミノ) -キノリン-6-イル] - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリ

アゾール、

4- (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3]

トリアゾール、

- 5 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (5-オキソ-6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4- (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) -1-フェニル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

- 10 4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-4-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-tert-ブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

- 15 アゾール、

4- (2-エチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (2-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

- 20 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

- 25 アゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- [2- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル] -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル- (2, 3-ジメチル-

- 4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 5 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(3-メチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-((3 R*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-((3 S*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-(1-オキソイソインドリン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-{1, 2, 3} トリアゾール、
- 15 1-(2-フルオロピリジン-5-イル) - 4-(2-イソプロピルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 20 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-(2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-ベンジル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1-(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -

- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3]
トリアゾール、
- 4 - (2-イソブチル1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フル
オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 5 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (3-メチル-
4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 1H-[1,
2, 3] トリアゾール、
- 4 - (3, 3-ジメチル-4-オキソ-クロマン-7-イル) - 1 - (2-フル
オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 10 4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -
フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1a-メチル-
2-オキソ-1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロ
パ [b] ナフタレン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 15 4 - (2-メチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル) - 1 - (2-フルオ
ロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
- 4 - (2-エチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-
フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾ
ール、
- 20 4 - (2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル) -
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3]
トリアゾール、
- ([1, 8] ナフチリジン-3-イル) - 4-フェニル-5-メチル-1H-
[1, 2, 3] トリアゾール、
- 25 5 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -
(2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-カルボニトリル-1H-[1, 2,
3] トリアゾール、
- 4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 - (2,
4-ジフルオロフェニル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

5 4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -1-オキソ-イソキノリン-6-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール又は

10 1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -キノリン-6-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾールであるか化合物又はその薬学的に許容される塩等が挙げられ、これらのうち、1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4- (1-オキソインダン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

15 4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

20 4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4- (2-プロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

25 4- (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロベンゼン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-

イル) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

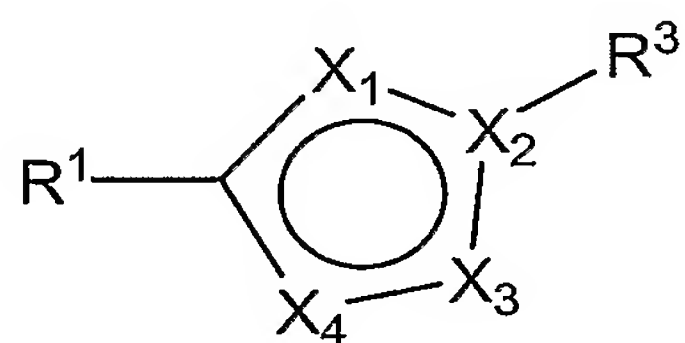
4 - (2 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1-オキソイソイン
ドリン-5-イル) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチル-1H-[1,
5 2, 3] トリアゾール、

4 - (2 - (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 1-オキソイソキノリ
ン-6-イル) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチル-1H-[1, 2,
3] トリアゾール又は

1 - (4-フルオロフェニル) - 5-メチル-4 - (2 - (2-ヒドロキシ-
10 2-メチルプロピル) - キノリン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリア
ゾールで表される化合物又はその薬学的に許容される塩等が好ましい。

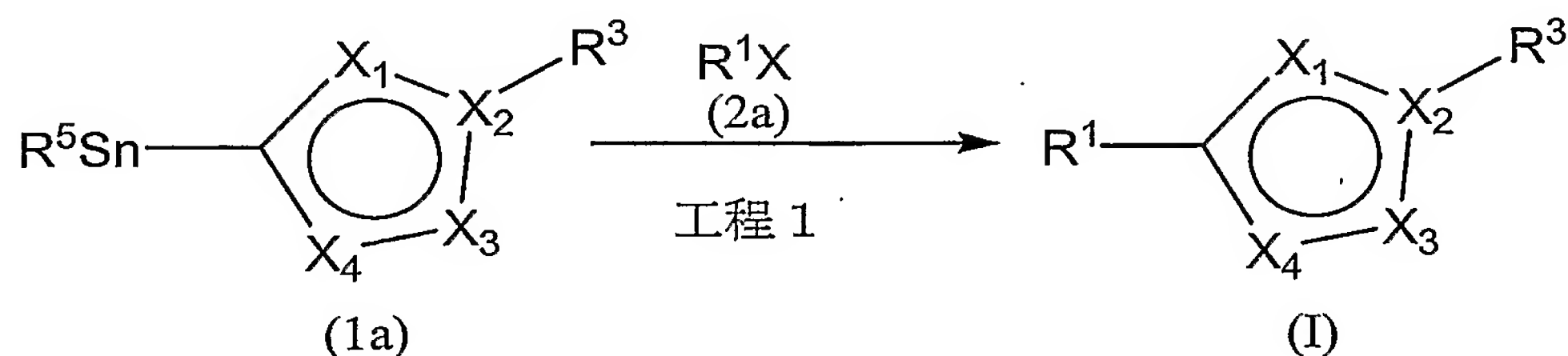
本発明に係る化合物 (I) は、公知の反応手段を用いるか、或いはそれ自体公
知の方法に従って製造することができる。なお、本発明に係る化合物 (I) は、
通常、液相における合成法のみならず、近年発達が目覚ましい例えばコンビナト
15 リアル合成法やパラレル合成法等の固相を用いた方法によっても製造することが
できる。

本発明に係る化合物 (I)



(I)

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法により
20 製造することができる。



[式中、R⁵は、低級アルキル基を示し、Xは、脱離基を示し、他の記号は前記
に同じ]

(工程 1)

本工程は、触媒の存在下、化合物 (1 a) と化合物 (2 a) と反応させて、本発明に係る化合物 (I) を製造する方法である。

5 化合物 (1 a) 中の R^5 は、低級アルキル基を示すが、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基等が好適である。

化合物 (2 a) 中の X は、化合物 (1 a) と (2 a) との反応において脱離して、化合物 (I) を生成するものであれば、いかなるものでもよいが、中でも、ハロゲン原子又は OSO_2CF_3 が好適である。

本工程における反応は、いわゆる *Stille* カップリング反応である。

10 用いられる化合物 (2 a) の量は、化合物 (1 a) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは 1 乃至 3 当量である。

本工程において用いられる触媒としては、例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd_2(dba)_3$ 等が挙げられる。

15 用いられる触媒の量は、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 1 乃至 200 % モル、好ましくは、5 乃至 20 % モルである。

本工程において用いられる該リガンドとしては、例えば、 PPh_3 、 $P(o\text{-トリル})_3$ 、 $dppp$ 、BINAP、 $AsPh_3$ 等が挙げられる。

用いられるリガンドの量は、化合物 (1) 1 当量に対して、通常 1 乃至 200 % モル、好ましくは 5 乃至 20 % モルである。

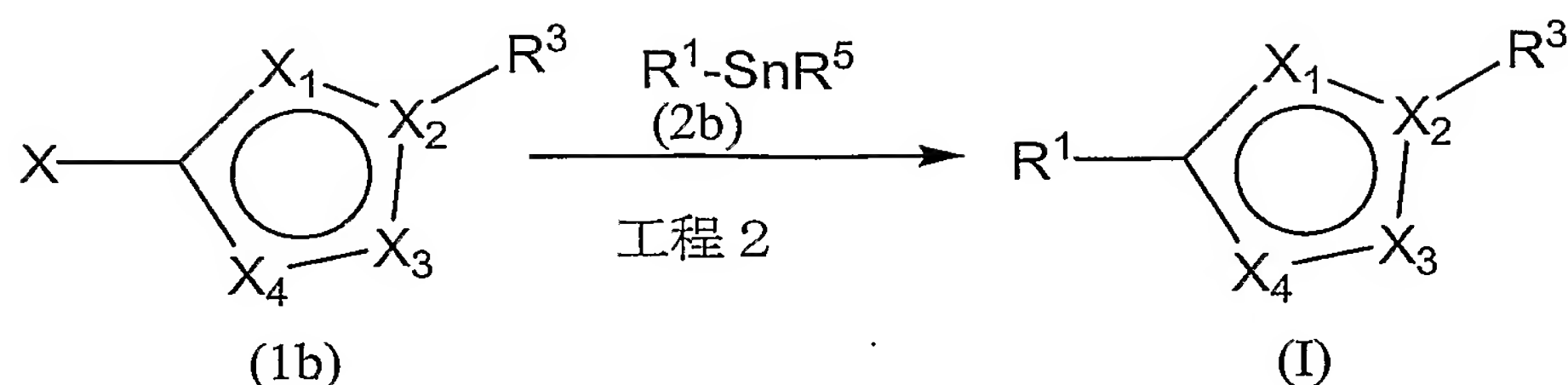
20 反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、DMF、NMP、THF、DMSO 等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMP 等が好ましい。

反応温度は、通常 0 乃至 150 度、好ましくは 50 乃至 120 度である。

反応時間は、通常 30 分乃至 7 日間、好ましくは、6 乃至 12 時間である。

25 このようにして得られる本発明に係る化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I) は、また、以下の方法により製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 2) 本工程は、触媒の存在下、化合物 (1 b) と化合物 (2 b) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I) を製造する方法である。

- 5 本工程における反応は、上記工程 1 と同様、いわゆる S t i l l e カップリング反応である。

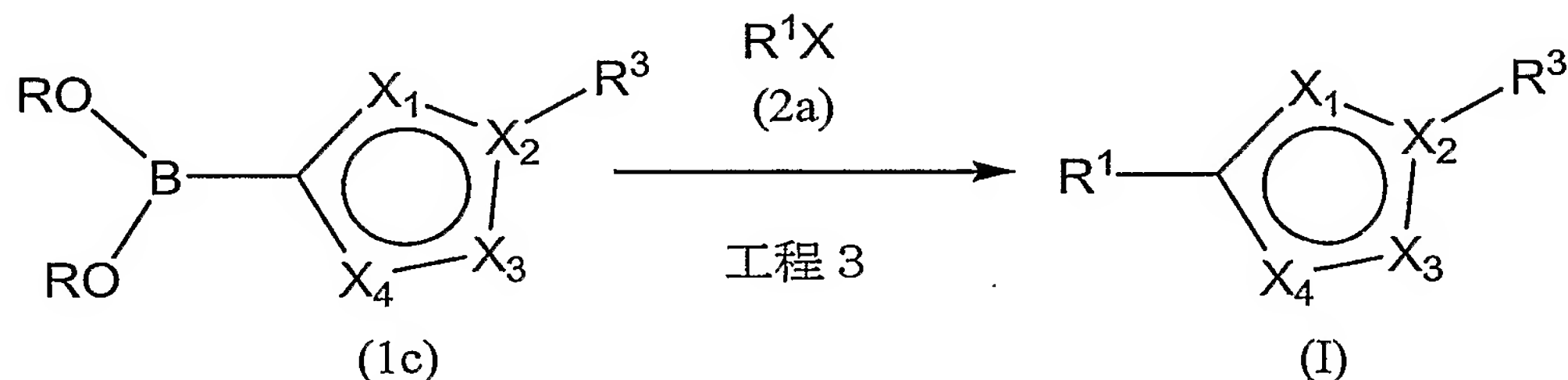
以下本工程について具体的に説明する。

本工程において用いられる化合物 (2 b) の量は、化合物 (1 b) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

- 10 本工程において用いられる触媒の種類、触媒の量は、前記工程 1 と同様である。
また、用いられるリガンドの種類、リガンドの量も、前記工程 1 と同様である。
本工程において用いられる反応溶媒、反応温度及び反応時間についても前記工程 1 と同様である。

- 15 このようにして得られる本発明に係る化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

本発明に係る化合物 (I) は、例えば、以下の方法によっても製造することができる。



- 20 [式中、R は、アルキル基等を示し、他の記号は前記に同じ]

(工程 3) 本工程は、触媒及び塩基の存在下、化合物 (1 c) と化合物 (2 a) とを反応させて、本発明に係る化合物 (I) を製造する方法である。

本工程における反応は、いわゆる S u z u k i カップリング反応である。

用いられる化合物 (2 a) の量は、化合物 (1 c) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

用いられる触媒としては、例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 等が挙げられる。

- 5 用いられる触媒の量は、化合物 (1 c) 1 当量に対して、通常 1 乃至 200 % モル、好ましくは、5 乃至 20 % モルである。

用いられる塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

- 10 用いられる塩基の量は、化合物 (1 c) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 5 当量である。

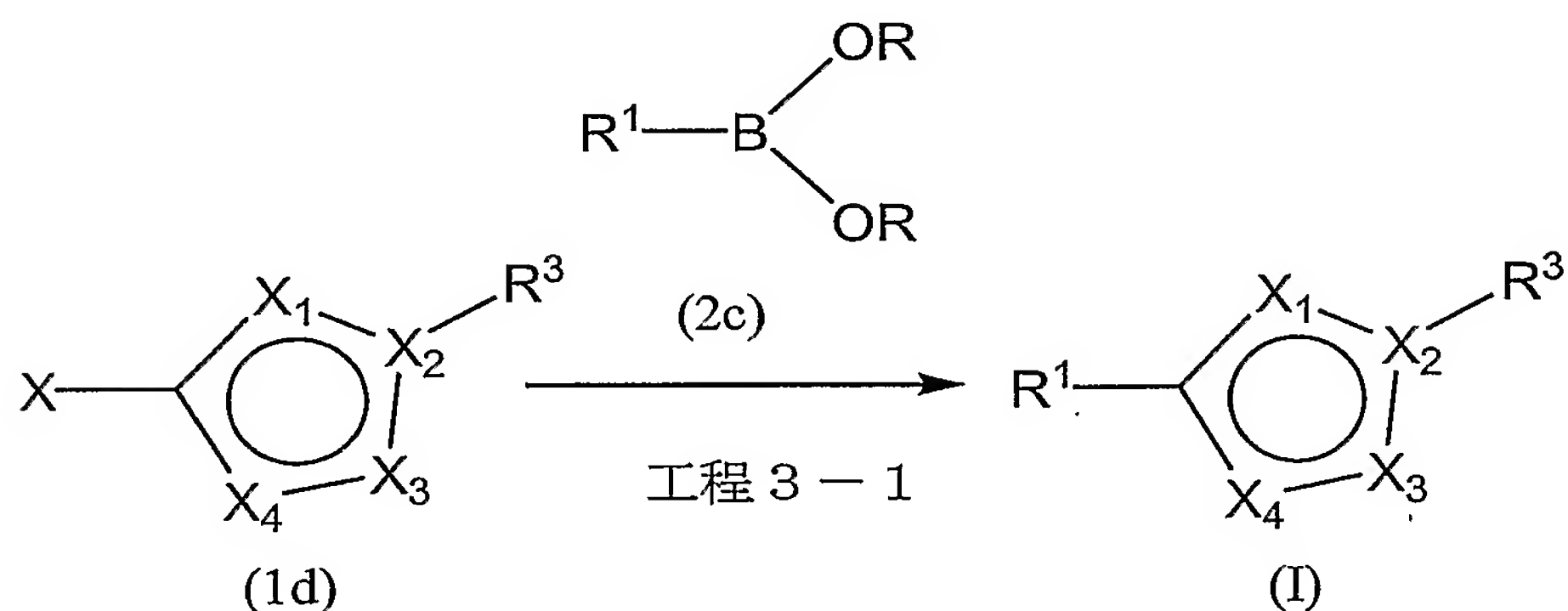
反応溶媒としては、反応に支障をきたさないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DM SO、水等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMP が好ましい。

反応温度は、通常 0 乃至 150 度、好ましくは、50 乃至 120 度である。

- 15 反応時間は、通常 30 分乃至 7 日間、好ましくは、6 乃至 12 時間である。

このようにして得られる化合物 (I) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

- 20 また、本発明に係る化合物 (I) については、例えば、以下の方法により製造することができる。



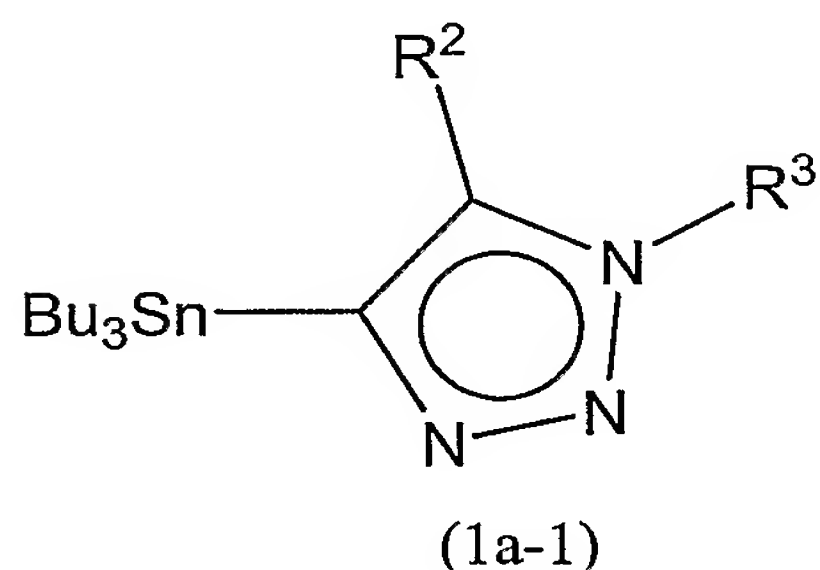
[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 3-1) 本工程は、化合物 (1 d) と化合物 (2 c) とを反応させることにより、本発明に係る化合物 (I) を製造する方法である。

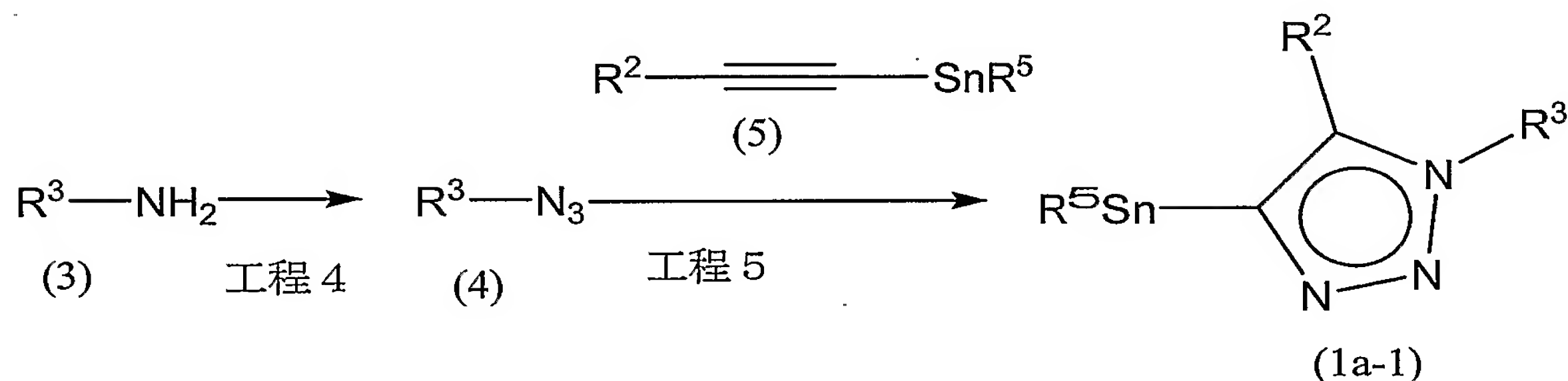
本工程における反応は、いわゆる S u z u k i カップリング反応であり、反応条件は、前記工程 3 に行えばよい。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I) は、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

前記工程 1 で用いられる化合物 (1 a) のうち、式 (1 a - 1)



[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物は、例えば、以下の方法によって製造することができる。



[式中、各記号は前記に同じ]

(工程 4) 本工程は、水及び塩化水素の存在下、化合物 (3) と N a N O₂ 及び N a N₃ とを反応させることにより、化合物 (4) を製造する方法である。

本工程において用いられる N a N O₂ の量は、化合物 (3) 1 当量に対して、通常 1 乃至 50 当量であり、好ましくは、1 乃至 5 当量である。

本工程において用いられる N a N₃ の量は、化合物 (3) 1 当量に対して、通常 1 乃至 50 当量であり、好ましくは、1 乃至 5 当量である。

用いられる水及び塩化水素の量は、化合物 (3) 1 当量に対して、1 乃至 10000 等量、好ましくは 1 乃至 1000 等量である。

用いられる溶媒は、反応に支障のないものであれば、いかなるものでもよいが、例えば、水-エーテルの混合溶媒、THF、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げ

られ、これらのうち、水-エーテルの混合溶媒が好ましい。

反応温度は、通常 0 乃至 100 度であり、好ましくは 0 乃至室温である。

反応時間は、通常 30 分乃至 24 時間であり、好ましくは 1 乃至 12 時間である。

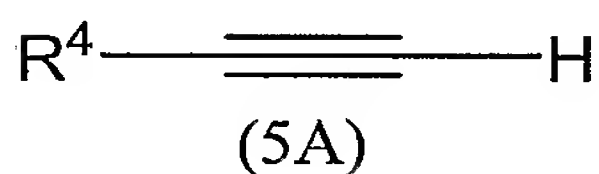
- 5 このようにして得られる化合物 (1a-1) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(工程 5) 本工程は、上記工程 4 で得られた化合物 (4) と化合物 (5) とを反応させて、化合物 (1a-1) を製造する方法である。

- 10 本工程において用いられる化合物 (5) としては、例えば、トリブチル (1-プロピニル) スズ、エチニルトリ-N-ブチルスズ等が挙げられる。

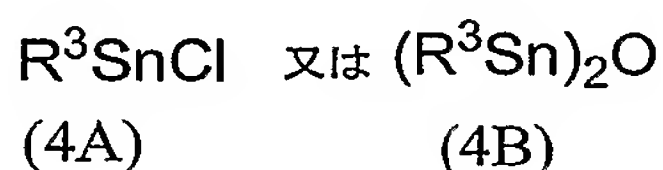
本工程において用いられる化合物 (5) は、市販の化合物を用いるか、或いは、ブチルリチウムの存在下、

式 (5A)



15

[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物と化合物 (4A) 又は (4B)



[式中、各記号は前記に同じ] で表される化合物とを反応させることにより、製造することができる。該反応は、文献記載の方法 (例えば、J. Org. Chem. 1987, 52 (19), 4296、Tetrahedron Lett. 1984, 25 (28), 3019 等)、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせることにより行うことができる。

20

用いられる化合物 (4) の量は、化合物 (3) 1 当量に対して、通常 1 乃至 50 当量、好ましくは、2 乃至 10 当量である。

25

用いられる溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO 等が挙げられ、これらのうち、トルエン、ベンゼン、

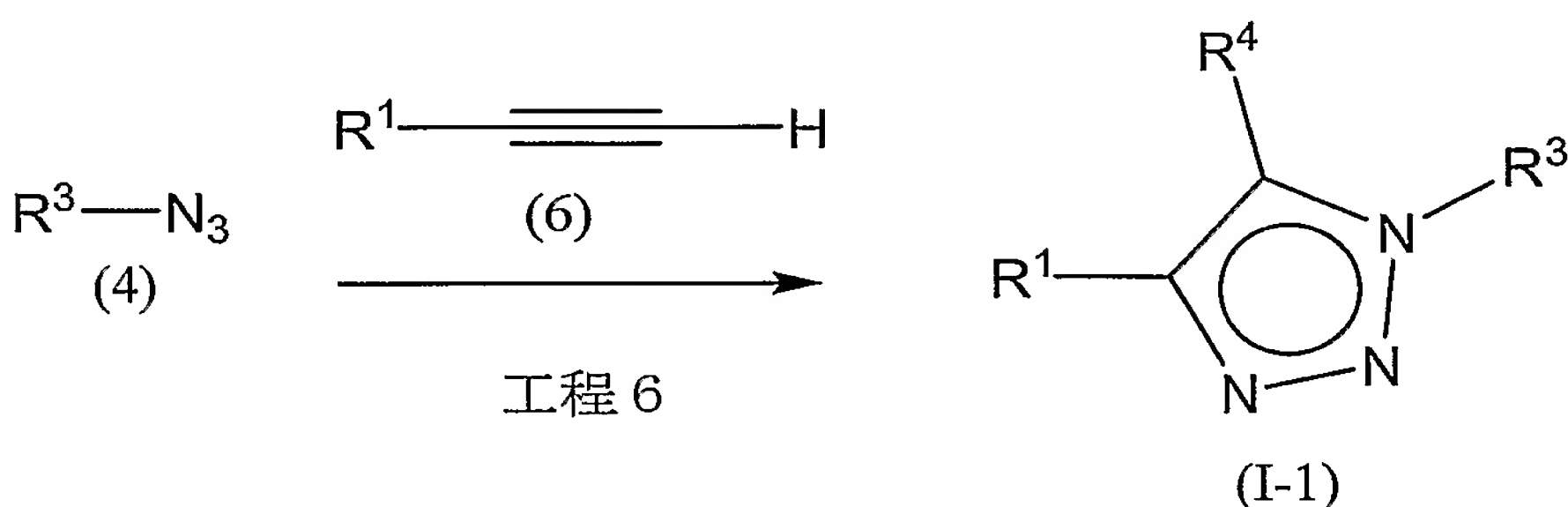
キシレンが好ましい。

反応温度は、通常 0 乃至 150 度、好ましくは 50 乃至 120 度である。

反応時間は、通常 30 分乃至 7 日間、好ましくは、2 乃至 12 時間である。

このようにして得られる化合物 (1 a - 1) は、公知の分離精製手段、例えば、
5 濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

また、本発明に係る化合物 (I - 1) は、前記化合物 (4) を用いて、例えば、以下の方法により製造することができる。



10 (工程 6) 本工程は、銅塩の存在下、前記化合物 (4) と化合物 (6) とを反応させて本発明に係る化合物 (I - 1) を製造する方法である。

用いられる化合物 (6) の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 1 乃至 10 当量、好ましくは、1 乃至 3 当量である。

本工程において用いられる銅塩としては、例えば、硫酸銅 5 水和物 / アスコルビン酸ナトリウム、ヨウ化銅、臭化銅、
15 CuOTf-C₆H₆ complex が挙げられる。

用いられる銅塩の量は、化合物 (4) 1 当量に対して、通常 0.1 乃至 20 % モル、好ましくは、1 乃至 10 % モルである。

用いられる反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるもの
20 を用いてもよいが、例えば、水 - t e r t - ブタノールの混合溶媒、水 - エタノールの混合溶媒等が挙げられる。

反応温度は、通常 0 乃至 60 度、好ましくは、20 乃至 30 度である。

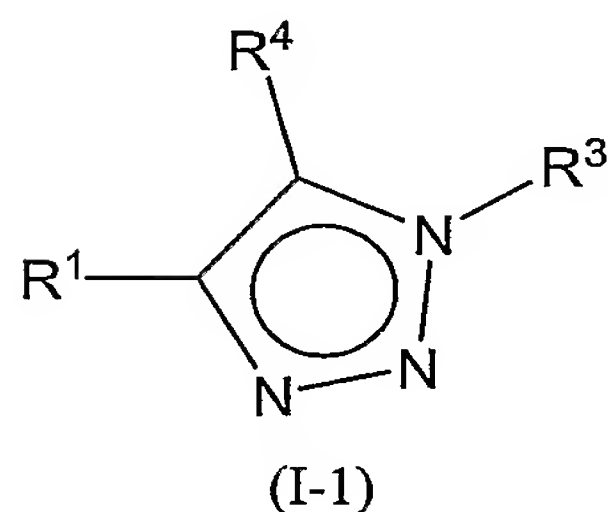
反応時間は、通常 1 乃至 36 時間、好ましくは、3 乃至 24 時間である。

このようにして得られる本発明に係る化合物 (I - 1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー
25

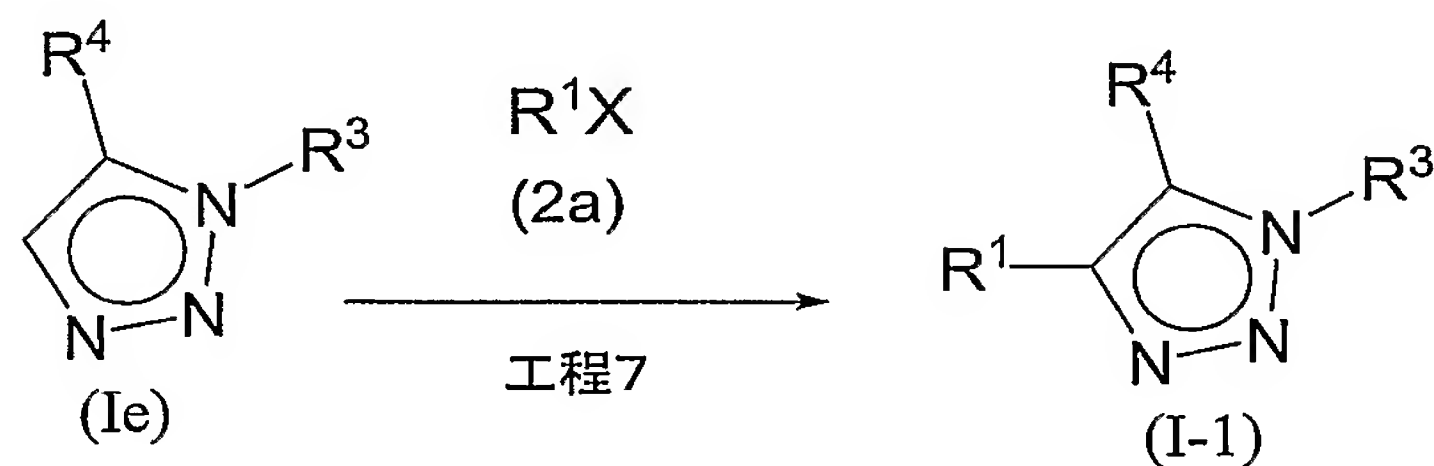
等により単離精製することができる。

また、本工程において用いられる化合物（6）は、ヨウ化銅等の銅塩及びトリ
エチルアミン等の塩基の存在下、前記化合物（2 a）とトリメチルシリルアセチ
レンとを、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等のPd触媒を用いて、DMF等の溶媒を用
5 いることにより製造することができる。該反応は、文献記載の方法（例えば、J.
Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 4339-4
346、Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, No. 14,
2596-2599等）、これに準じた方法又はこれらと常法とを組み合わせる
ことにより製造することができる。

10 また、発明に係る化合物（I-1）



〔式中、各記号は前記に同じ〕で表される化合物は、例えば、以下の方法により
製造することができる。



15

〔式中、各記号は前記に同じ〕

（工程7）本工程は、塩基及び触媒の存在下、化合物（1 e）と化合物（2 a）
とを反応させることにより、本発明に係る化合物（I-1）を製造する方法であ
る。

20 本工程における反応は、いわゆる、H e c k 反応である。

本工程において用いられる化合物（2 a）中のXは、脱離基を示し、例えば、
塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が

挙げられる。

用いられる化合物 (2 a) の量は、化合物 (1 e) 1 当量に対して、通常 1 乃至 5 当量、好ましくは 1 乃至 2 当量である。

また、本工程において用いられる触媒としては、パラジウム触媒が好ましく、
5 具体的には、例えば、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ 等が挙げられる。

用いられる触媒の量は、化合物 (1 e) 1 当量に対して、通常 0.01 乃至 1 当量、好ましくは、0.1 乃至 0.2 当量である。

また、本反応には、リガンドが用いられ、該リガンドとしては、例えば、 PPh_3 、 $\text{P}(\text{オートリル})_3$ 、 dppf 、 BINAP 等が挙げられる。
10

用いられるリガンドの量は、化合物 (1 e) 1 当量に対して、通常 1 乃至 200 %モル、好ましくは 5 乃至 200 %モルである。

本工程において用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

15 用いられる塩基の量は、化合物 (1 e) 1 当量に対して、通常 1 乃至 2 当量、好ましくは、1.1 乃至 1.5 当量である。

反応温度は、通常 0 乃至 150 度、好ましくは、50 乃至 120 度である。

反応溶媒としては、反応に支障のないものであれば、いかなるものを用いてもよいが、例えば、トルエン、DMF、NMP、ジオキサン、THF、DMSO、
20 水等が挙げられ、これらのうち、トルエン、DMF、NMP が好ましい。

反応時間は、通常 30 分乃至 7 日間、好ましくは、6 乃至 12 時間である。

このようにして得られる化合物 (I-1) は、公知の分離精製手段、例えば、濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、結晶化、再沈殿、クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

25 本発明に係る化合物は、常法により医薬として許容されうる塩又はエステルとすることができ、また、逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

具体的には、上記 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-1) 及び (Ia-1) の化合物が、当該分子内に例えばアミノ基、ピリジル基等に由来する塩基性

基を有している場合には、当該化合物を酸で処理することにより、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。

当該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、フッ化水素酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、炭酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸等の有機酸である酸付加塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物が酸性基を当該基内に有している場合、例えばカルボキシル基等を有している場合には、当該化合物を塩基で処理することによっても、相当する薬学的に許容される塩に変換することができる。当該塩基付加塩としては、例えば例えばナトリウム、カリウム等のアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、グアニジン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン等の有機塩基による塩が挙げられる。

さらに本発明の化合物は、遊離化合物又はその塩の任意の水和物又は溶媒和物として存在してもよい。

また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行うことができる。

また、本発明に係る化合物は、その置換基の態様によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合がある。これらの異性体は、すべて本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。更にこれらの異性体の任意の混合物も本発明に係る化合物に包含されることは言うまでもない。

本発明の化合物を臨床的に用いる際には、その投与形態に合わせ、薬剤学的に許容される添加剤を加えて製剤化してもよい。その際の添加剤としては、製剤分野において通常用いられる各種の添加剤が使用可能であり、例えば、ゼラチン、乳糖、白糖、酸化チタン、デンプン、結晶セルロース、ヒドロキシプロピルメチ

ルセルロース、カルボキシメチルセルロース、トウモロコシデンプン、マイクロクリスタリンワックス、白色ワセリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、無水リン酸カルシウム、クエン酸、クエン酸三ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ソルビトール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート、ショ糖
5 脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、硬化ヒマシ油、ポリビニルピロリドン、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルク、植物油、ベンジルアルコール、アラビアゴム、プロピレングリコール、ポリアルキレングリコール、シクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン等が挙げられる。

本発明の化合物と上記添加剤との混合物は、固形製剤（錠剤、カプセル剤、顆
10 粒剤、散剤、坐剤等）又は液体製剤（シロップ剤、エリキシル剤、注射剤等）として用いることができる。これらの製剤は、製剤分野における通常の方法に従って調製することができる。なお、液体製剤は、用時に水又は他の適当な媒体に溶解又は懸濁させるものであってもよい。また、特に注射剤の場合、必要に応じて
15 生理食塩水又はブドウ糖液に溶解又は懸濁させてもよく、更に緩衝剤や保存剤を添加してもよい。これらの製剤は、本発明の化合物を 1.0～100 重量%、好ましくは 1.0～60 重量%の割合で含有することができる。

本発明の化合物の製剤化は、例えば、下記の製剤例に従って行うことができる。

（製剤例 1）

後述の実施例 1 の化合物 10 部、重質酸化マグネシウム 15 部及び乳糖 75 部
20 を均一に混合して、 $350\text{ }\mu\text{m}$ 以下の粉末状又は細粒状の散剤とする。この散剤をカプセル容器に入れてカプセル剤とする。

（製剤例 2）

後述の実施例 1 の化合物 45 部、澱粉 15 部、乳糖 16 部、結晶性セルロース
21 部、ポリビニルアルコール 3 部及び蒸留水 30 部を均一に混合した後、破碎
25 造粒して乾燥し、次いで篩別して直径 1410 乃至 $177\text{ }\mu\text{m}$ の大きさの顆粒剤とする。

（製剤例 3）

製剤例 2 と同様の方法で顆粒剤を作製した後、この顆粒剤 96 部に対して、ステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 10 mm の錠剤を作製する。

(製剤例 4)

製剤例 2 の方法で得られた顆粒剤 90 部に対して、結晶性セルロース 10 部及びステアリン酸カルシウム 3 部を加えて圧縮成形し、直径 8 mm の錠剤とした後、これにシロップゼラチン、沈降性炭酸カルシウム混合懸濁液を加えて糖衣錠を作
5 製する。

本発明の化合物を臨床の場合で使用する場合、その投与量及び投与回数は患者の性別、年齢、体重、症状の程度、目的とする処置効果の種類・範囲等により異なる。一般に経口投与の場合、成人 1 日当り 0.01 ~ 100 mg / kg、好ましくは 0.03 ~ 1 mg / kg を 1 ~ 数回に分けて投与する。また、非経口投与の
10 場合は、0.001 ~ 10 mg / kg、好ましくは 0.001 ~ 0.1 mg / kg を 1 ~ 数回に分けて投与する。

通常の内科医、獣医又は臨床医は病状進行を阻止し、抑制し又は停止させるに必要な有効薬物量を容易に決定することができる。

(実施例)

15 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

実施例のシリカゲルカラムクロマトグラフィーには、和光純薬社製 W a k o g e l (登録商標) C-300 またはバイオタージ社製 K P-S i l (登録商標) S i l i c a プレパックドカラムを用いた。分取用薄層クロマトグラフィーはメルク社製 K i e s e l g e l TM 60 F₂₅₄, A r t. 5744 を用いた。塩基性
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィーは富士シリシア化学社製 C h r o m a t o r e x (登録商標) NH (100-250 mesh または 200-350 mesh) を用いた。

マススペクトルは W a t e r s 社製 m i c r o m a s s Z Q を使用しエレクトロスプレーイオン化法 (E S I) 又は大気圧化学イオン化法 (A P C I) で測定
25 した。

NMR スペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部標準としてジメチルスルホキシドを用い、G e m i n i-200 (200 MHz ; V a r i a n) 、 G e m i n i-300 (300 MHz ; V a r i a n) 、 M e

rcury 400 (400MHz ; Varian) 又は Inova 400 (400MHz ; Varian) 型スペクトロメーターを用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

以下に後述の実施例における略号の意味を示す。

- 5 i-Bu : イソブチル基
- n-Bu : n-ブチル基
- t-Bu : t-ブチル基
- Me : メチル基
- Et : エチル基
- 10 Ph : フェニル基
- i-Pr : イソプロピル基
- n-Pr : n-プロピル基
- CDCl₃ : 重クロロホルム
- CD₃OD : 重メタノール

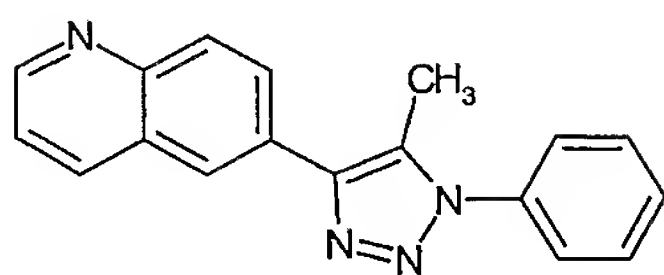
- 15 DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド

以下に核磁気共鳴スペクトルにおける略号の意味を示す。

- s : シングレット
- d : ダブルレット
- dd : ダブルダブルレット
- 20 t : トリプレット
- m : マルチプレット
- br : ブロード
- q : カルテット
- J : カップリング定数
- 25 Hz : ヘルツ

て得られた。

(実施例 1)

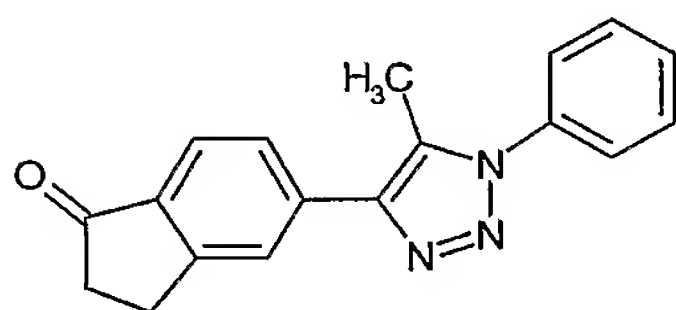


5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 窒素雰囲気下、6-ブロモキノリン 20 mg、参考例 5 で得られたスズ試薬
 5 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 30 mg、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 11 mg のジメチルホルムアミド 2.0 ml 溶液を 115 度にて終夜撹拌した。水を加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を、分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて精製し、表題化合物を白色
 10 固体として 8.5 mg 得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 7.40–7.50 (1H, m), 7.51–7.66 (5H, m), 8.08–8.28 (4H, m), 8.90–8.98 (1H, m)

- 15 ESI-MS Found : m/z 287.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 (実施例 2)



5-メチル-4-(1-オキソインダン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

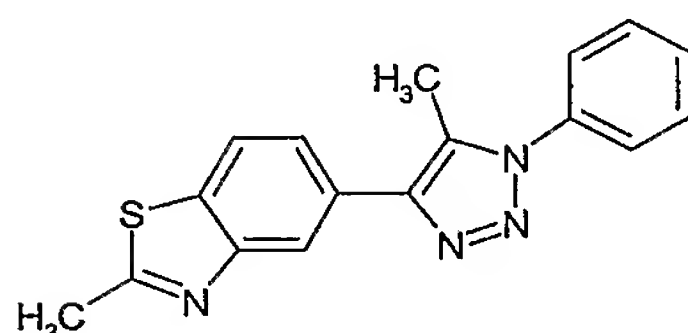
- 20 窒素雰囲気下、5-ブロモ-1-オキソインダン 21 mg と参考例 5 の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 30 mg をジメチルホルムアミド 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、115 度加熱下、一晚撹拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウ
 25

ムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）にて分離精製し表題化合物 2. 8 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2. 53 (3 H, s), 2. 74 – 2. 77 (2 H, m), 3. 21 – 3. 24 (2 H, m), 7. 49 – 4. 56 (5 H, m), 7. 76 (2 H, d, $J = 8. 0 \text{ Hz}$), 7. 85 (1 H, $J = 8. 0 \text{ Hz}$), 7. 96 (1 H, s)

ESI-MS Found : m/z 290. 2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(実施例 3)



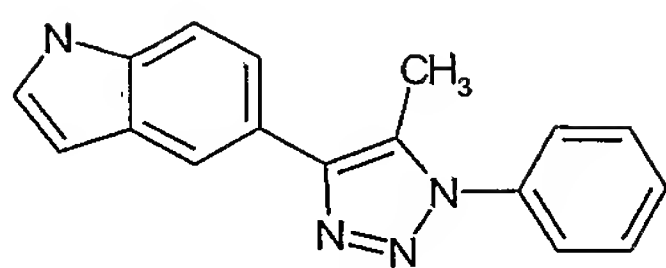
5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-メチルベンゾチアゾール 21 m g と参考例 5 の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 30 m g をトルエン 3 m l に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 m g を加え、98 度加熱下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）にて分離精製し表題化合物 2. 8 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2. 54 (3 H, s), 2. 87 (3 H, s), 7. 51 – 4. 57 (5 H, m), 7. 92 – 7. 93 (2 H, m), 8. 21 (1 H, s)

ESI-MS Found : m/z 307. 2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(実施例 4)

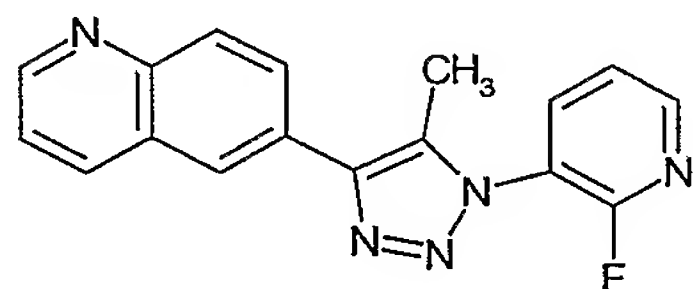


4-(1H-indol-5-yl)-5-methyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]triazole

5-ブromo-1H-indolと参考例5で得られたスズ試薬1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (3H, s), 6.60-6.68 (1H, m), 7.48-7.62 (7H, m), 7.62-7.71 (1H, m), 7.99 (1H, s), 8.20-8.30 (1H, br s)

ESI-MS Found: m/z 275.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例5)

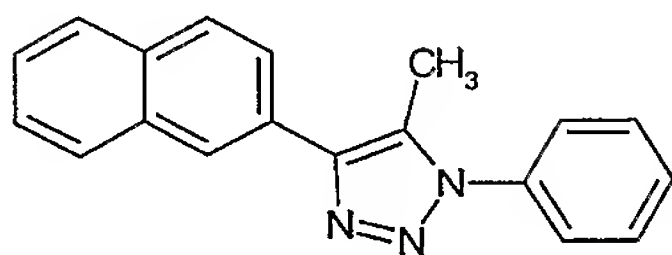


1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-(quinolin-6-yl)-1H-[1,2,3]triazole

窒素雰囲気下、6-ブromoキノリン42mgと参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール30mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、115度加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=50/1)にて分離精製し表題化合物2.4mgを白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 7.24–7.50 (2H, m), 8.06–8.11 (1H, m), 8.15–8.16 (1H, m), 8.18–8.23 (3H, m), 8.44–8.45 (1H, m), 8.93–8.94 (1H, m)

5 ESI-MS Found: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例6)

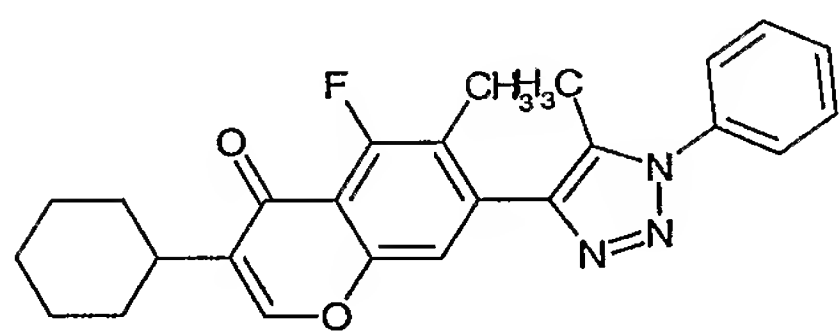


5-メチル-4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

10 2-ブロモナフタレンと参考例5で得られたスズ試薬1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ : 2.59 (3H, s), 7.48–7.65 (7H, m), 7.82–8.02 (4H, m), 8.21 (1H, s)

15 ESI-MS Found: m/z 286.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例7)



20 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 1-(3-ブロモ-2-フルオロ-4,6-ジメトキシフェニル)-2-シクロヘキシルエタン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、三塩化アルミニウム1.8g、二塩化亜鉛180mgのジクロロエタン15ml溶液に、2-ブロモ-3,5-ジメトキシ-1-フルオロベンゼ

ン 2. 3 g のジクロロエタン 6 m l 溶液、シクロヘキシルアセチルクロライド 2. 3 g のジクロロエタン 6 m l 溶液を - 1 0 度にて順次滴下した後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に 2 0 % 塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減
5 圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝5／1）にて分離精製し表題化合物 7 8 0 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、C D C l ₃) δ : 0. 9 0 - 1. 7 8 (1 0 H, m), 1. 8 5 - 1. 9 7 (1 H, m), 2. 6 6 (2 H, d d, J = 1. 0, 2. 6 H z), 3. 8 5 (3 H, s), 3. 9 3 (3 H, s), 6. 2 7 (1 H, d, J = 2. 0 H z)

E S I - M S F o u n d : m / z 3 5 9. 2 [M + H] +

2) 2-シクロヘキシル-1-(2-フルオロ-3-メチル-4, 6-ジメトキシフェニル) エタノール-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 6 0 0 m g のジオキサン 1 5 m l 溶液に、メ
15 チルボロン酸 4 0 0 m g、テトラキストリフェニルフォスフィンパラジウム 7 7 0 m g、炭酸カリウム 2. 3 g を室温にて順次加えた後、9 5 度にて 2 6 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2 0／1）にて分離精製
20 し表題化合物 3 7 0 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、C D C l ₃) δ : 0. 9 0 - 1. 7 8 (1 0 H, m), 1. 8 3 - 1. 9 7 (1 H, m), 2. 0 3 (3 H, d, J = 2. 4 H z), 2. 6 7 (2 H, d, J = 7. 2 H z), 3. 8 1 (3 H, s), 3. 8 5 (3 H, s), 6. 2 0 (1 H, d, J = 2. 0 H z)

E S I - M S F o u n d : m / z 2 9 5. 3 [M + H] +

3) 2-シクロヘキシル-1-(6-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシ-5-メチルフェニル) エタノール-1-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 2) で得た化合物 3 7 0 m g のトルエン 1 0 m l 溶液に三塩化アルミニウム 5 0 0 m g を加えた後、9 5 度にて 2 時間攪拌した。反応液に水

を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝30／1）にて分離精製し表題化合物230mgを白色固体として得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.98–1.90 (10H, m), 1.93–1.98 (1H, m), 2.08 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.82 (1H, dd, $J=4.4, 6.8\text{ Hz}$), 5.80 (1H, br s), 6.17 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found : m/z 267.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 4) 3-シクロヘキシル-5-フルオロ-7-ヒドロキシ-6-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3) で得た化合物230mgのボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス0.37ml溶液にジメチルホルムアミド1.4mlを0度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌した。反応液に、五塩化リン283mgとジメチルホルムアミド7mlの混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて12時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物110mgを白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.15–1.95 (10H, m), 2.19 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 2.73–2.83 (1H, m), 5.70 (1H, s), 6.59 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 277.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 5) 3-シクロヘキシル-5-フルオロ-7-(トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-6-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記4) で得た化合物20mgのピリジン1ml溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.1mlを室温にて加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽

和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 7 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found : m/z 409.1 [M+H]⁺

5 6) 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1,2,3]

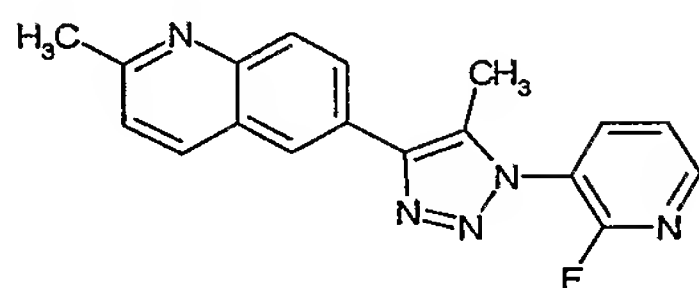
トリアゾールの製造

上記 5) で得た化合物と参考例 5 と同様のアルキルスズ化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.18-1.32 (3H, m), 1.39-1.53 (2H, m), 1.70-1.98 (5H, m), 2.32 (3H, d, J=3.2 Hz), 2.34 (3H, J=3.2 Hz), 2.79-2.89 (1H, m), 7.50-7.61 (6H, m)

ESI-MS Found : m/z 418.2 [M+H]⁺

(実施例 8)



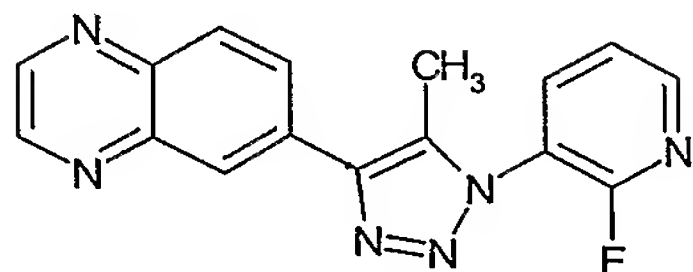
20 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-キノリン-6-イル)-1H-[1,2,3] トリアゾール

6-ブロモ-2-メチル-キノリンと参考例 1 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.55 (3H, d, J=2.0 Hz), 2.79 (3H, s), 7.34 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 8.05-8.22 (5H, m), 8.41-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 320.2 $[M+H]^+$

(実施例 9)



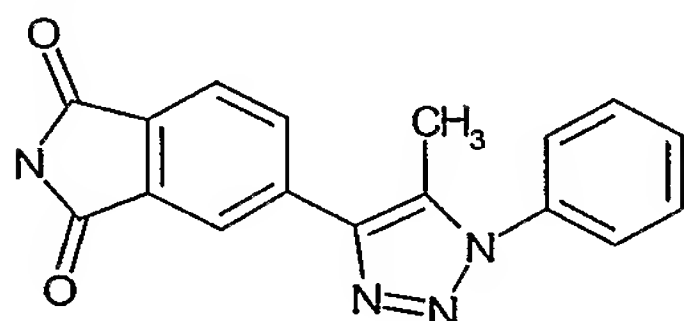
1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-quinolin-6-yl-1H-[1,2,3]-triazole

実施例 5 で用いた 6-ブロモキノリンの代わりに 6-ブロモキノキサリンを用いるほかは実施例 5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.60 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 7.48–7.51 (1H, m), 8.07–8.11 (1H, m), 8.21–8.24 (1H, m), 8.37–8.46 (3H, m), 8.85–8.88 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 307.2 $[M+H]^+$

(実施例 10)



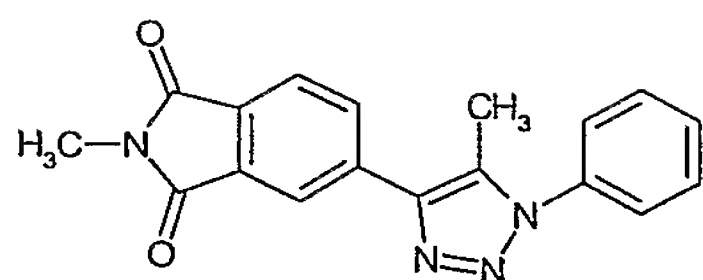
4-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-5-methyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]-triazole

実施例 2 で用いた 5-ブロモ-1-オキシインダンの代わりに 4-ブロモフタルイミドを用いるほかは実施例 2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 7.49–7.51 (2H, m), 7.57–7.59 (3H, m), 7.95–7.97 (1H, m), 8.20–8.21 (1H, m), 8.28–8.30 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 305.1 $[M+H]^+$

(実施例 11)

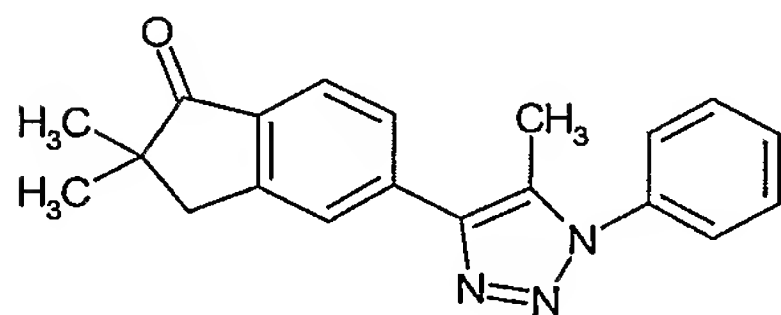


4-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-2-methyl-1H-indol-5-yl)-5-methyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]triazole

- 5 窒素雰囲気下、上記実施例 10 で得た化合物 4-(1,3-dioxo-2,3-dihydro-2-methyl-1H-indol-5-yl)-5-methyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]triazole 10 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、水素化ナトリウムとヨウ化メチルを加え室温で 30 分間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ
- 10 トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し表題化合物 10 mg を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s), 3.21 (3H, s), 7.48–7.51 (2H, m), 7.55–7.59 (3H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.19 (1H, m), 8.22–8.24 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 319.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 12)



- 20 4-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-5-methyl-1-phenyl-1H-[1,2,3]triazole

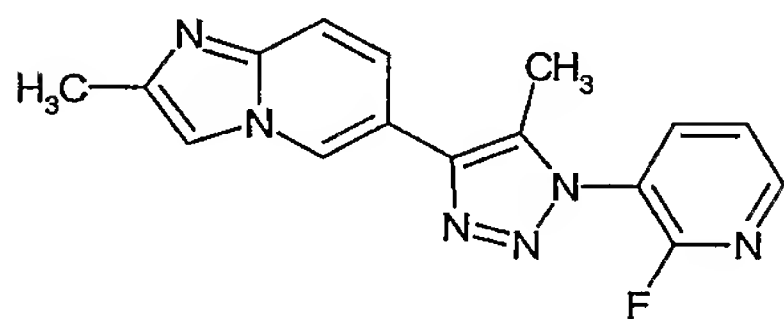
窒素雰囲気下、5-ブロモ-2,2-dimethyl-1-oxoindan 35 mg と参考例 5 の化合物 1-phenyl-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazole 30 mg をトルエン 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、95 度加熱下、一晚攪拌し

25

た。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し表題化合物 5.87 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 2.53 (3H, s), 3.07 (2H, s), 7.49–7.60 (5H, m), 7.74–7.76 (1H, m), 7.83–7.85 (1H, m), 7.91 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 318.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 13)



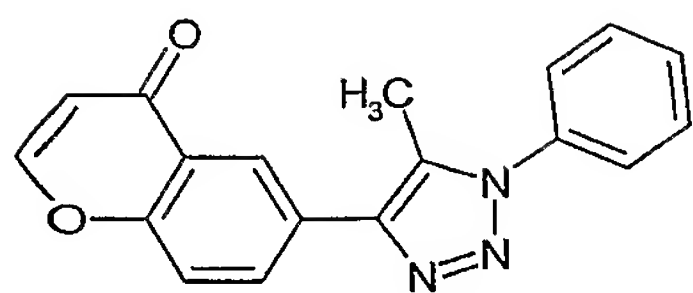
1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-((2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1H-[1,2,3]triazol-6-yl)pyridine

6-bromo-2-methylimidazo[1,2-a]pyridineと参考例1で得られたスズ試薬 1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-triphenylstannyl-1H-[1,2,3]triazoleを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.50 (3H, s), 7.44 (1H, s), 7.47–7.53 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 8.02–8.12 (1H, m), 8.43–8.50 (1H, m), 8.54 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 14)

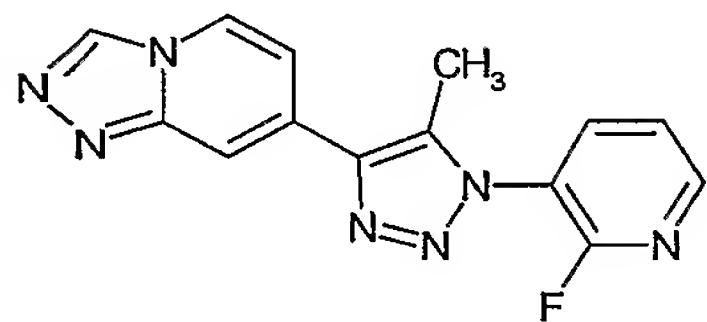


5-メチル-4-(4-オキソ-4H-クロメン-6-イル)-1-フェニル-
1H-[1, 2, 3] トリアゾール

6-ブロモクロモンと参考例5と同様のアルキルスズ化合物1-フェニル-5-
5
メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、
実施例1と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として
得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 6.37
(1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 7.47-7.59 (6H, m), 7.88
10 (1H, d, $J=6.0\text{ Hz}$), 8.32-8.42 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 304.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例15)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1, 2, 4]
15 トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリア
ゾール

1) 7-ヨード-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジンの製造
2-フルオロ-4-ヨードピリジン1gとヒドラジン1水和物5mLをアセト
ニトリル6mLに溶解し80度にて2時間攪拌したのち、溶媒を減圧留去した。
20 残渣にジメチルホルムアミド5mL、オルトギ酸エチル3mLを加え150度で
2時間攪拌、室温に冷却後、水を加えて反応を止めた。生成物をクロロホルムで
抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢
酸エチルで洗浄して、表題化合物680mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.18-7.22 (1H, m),
25 8.29-8.38 (2H, m), 9.21 (1H, s)

E S I - M S F o u n d : m / z 245.9 [M+H] +

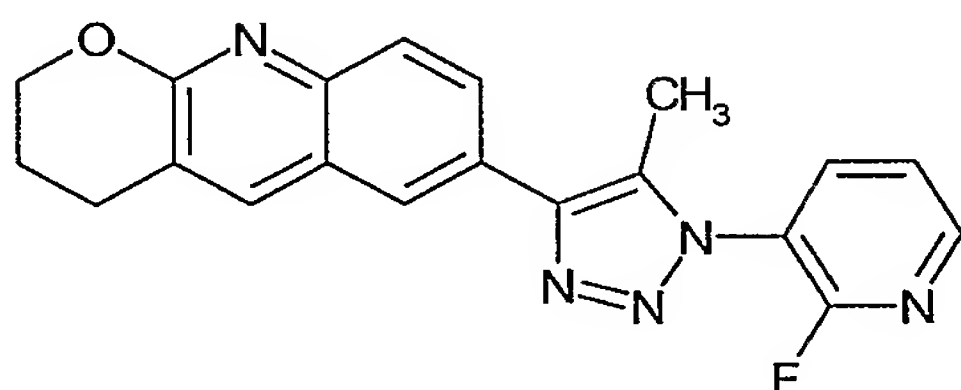
2) 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 7 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 5 上記で得られたハライドと参考例 5 で得られたスズ試薬 1 - フェニル - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.58 (3H, s), 7.48 - 7.55 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.00 (1H, s), 8.02 - 8.12 (1H, m), 8.24 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.42 - 8.51 (1H, m), 8.87 (1H, s)

E S I - M S F o u n d : m / z 296.1 [M+H] +

(実施例 16)



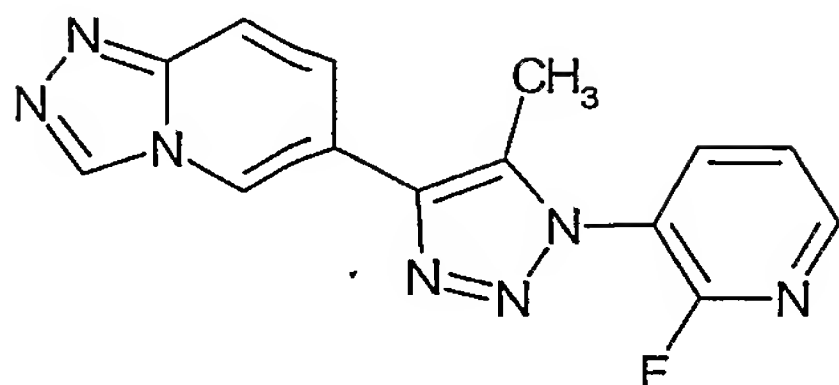
- 15 4 - (3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ - 9 - アザ - アントラセン - 6 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール

- 6 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロ - 2H - 1 - オキサ - 9 - アザ - アントラセンと参考例 1 で得られたスズ試薬 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.05 - 2.18 (2H, m), 2.52 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.06 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.50 (2H, t, J = 5.3 Hz), 7.45 - 7.52 (1H, m), 7.89 - 8.15 (5H, m), 8.41 - 8.50 (1H, m)

E S I - M S F o u n d : m / z 362.1 [M+H] +

(実施例 17)



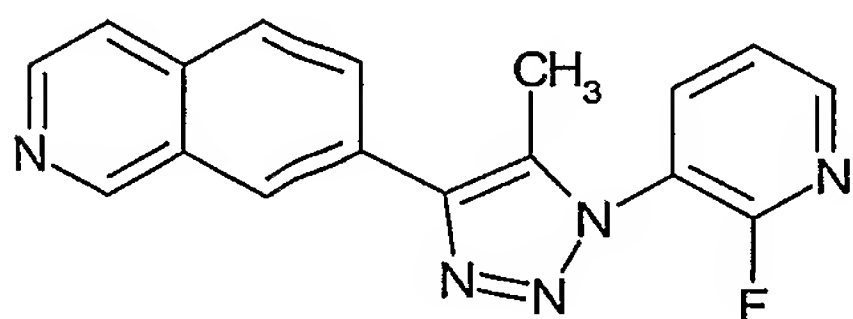
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

5 ゾール

6-ブロモ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 7.49-7.58 (1H, m), 7.74 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.02-8.12 (1H, m), 8.43-9.51 (1H, m), 8.43-9.51 (1H, m), 8.60 (1H, s), 8.92 (1H, s)

15 ESI-MS Found: m/z 296.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 18)

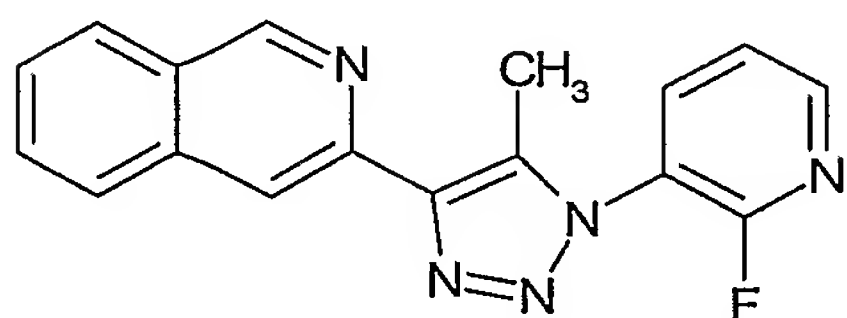


1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-7-イル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

20 実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロスルホン酸イソキノリン-7-イルエステルを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.57 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 7.47–7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.06–8.11 (1H, m), 8.20–8.23 (1H, m), 8.30 (1H, s), 8.44–8.46 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=6.0$ Hz), 9.32 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例19)

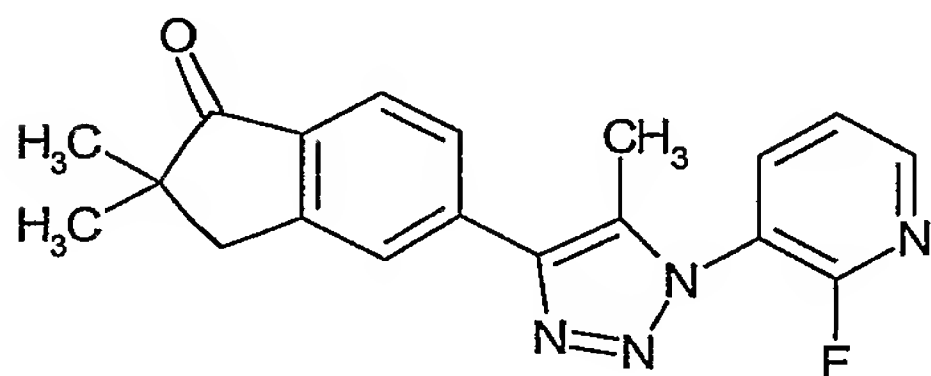


10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-イソキノリン-3-イル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例5で用いた6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロスルホン酸イソキノリン-3-イルエステルを用いるほかは実施例5と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

15 ^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.76–2.77 (3H, m), 7.45–7.48 (1H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 7.68–7.72 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.02–8.06 (1H, m), 8.42–8.44 (1H, m), 8.58 (1H, s), 8.27 (1H, m)

20 ESI-MS Found: m/z 306.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例20)



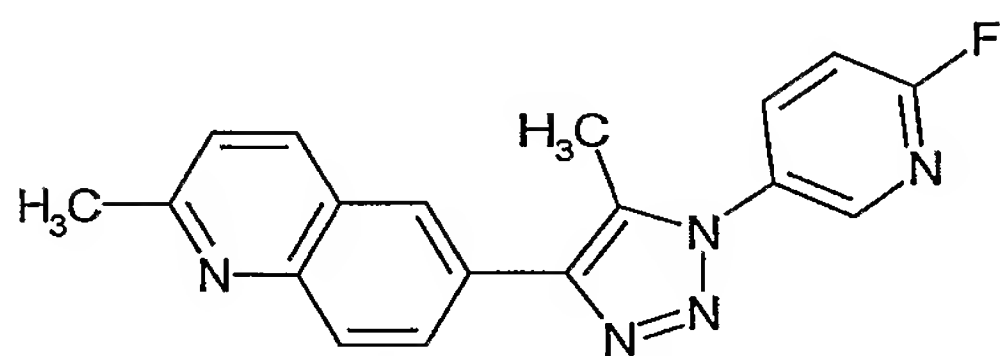
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2,2-ジメチル-1-オキ

ソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダン 35 mg と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 30 mg をトルエン 35 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、115 度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィ（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し表題化合物 21.8 mg を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 2.51 (3H, m), 3.08 (2H, s), 7.47–7.50 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.85 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 8.04–8.09 (1H, m), 8.43–8.45 (1H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 21)



1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

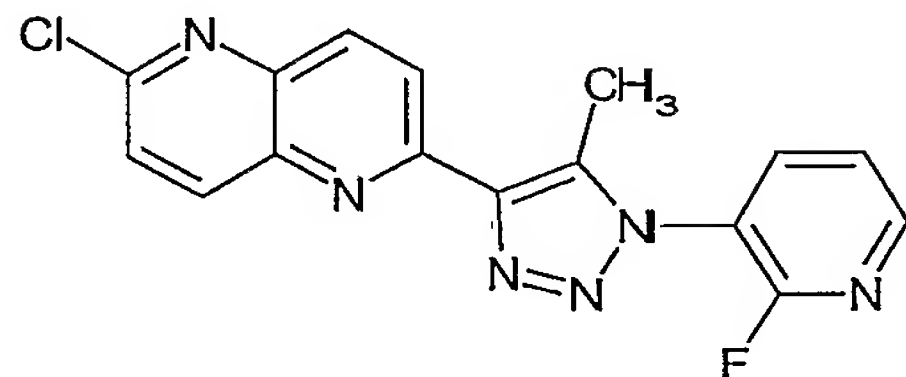
20 2-メチル-6-ブロモキノリンと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 2.78 (4H, s), 7.20 (1H, dd, $J=3.6, 8.8\text{ Hz}$), 7.33 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.01–8.09 (1H, m), 8.09–

8. 14 (3H, m), 8. 17 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8. 45 (1H, dd, $J=0.8, 2.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 320. 2 $[M+H]^+$

(実施例 2.2)



5

1-(6-chloro-[1,5]naphthylidene)-4-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

2-chloro-6-chloro-[1,5]naphthylidene and reference example 1 were used as starting materials. 1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazole was used in Example 1 in the same manner to obtain the compound.

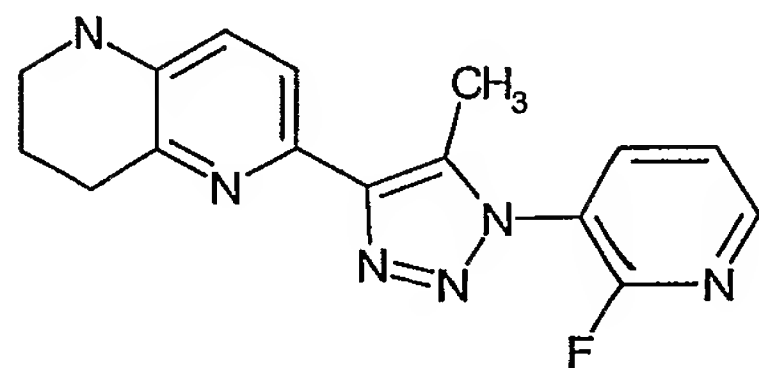
10

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2. 80-2. 89 (3H, m), 7. 47-7. 57 (1H, m), 7. 68-7. 77 (1H, m), 8. 02-8. 13 (1H, m), 8. 41 (1H, td, $J=1.7, 8.5$ Hz), 8. 47-8. 51 (1H, m), 8. 80-8. 87 (1H, m), 9. 02-9. 11 (1H, m)

15

ESI-MS Found: m/z 341. 0 $[M+H]^+$

(実施例 2.3)



20

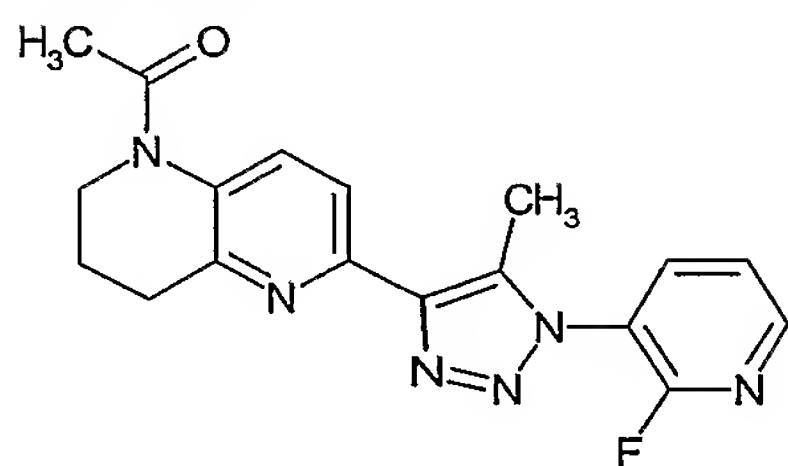
1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-[1,5]naphthylidene)-1H-[1,2,3]triazole

Example 2.2 compound 7. 0 mg was dissolved in ethanol 1. 5 ml, acetic acid ethyl 1. 5 ml

に溶解した後、水酸化パラジウム 3.0 mg 加え、水素雰囲気下室温で 30 分攪拌した。触媒をろ取した後、溶媒を留去し、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）で精製し表題化合物 2.6 mg 得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.00–2.12 (2H, m), 2.60–2.67 (3H, m), 2.97 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.36 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.92 (1H, br s), 6.81–6.88 (1H, m), 7.40–7.49 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.83–8.03 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=4.9$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 311.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 24)



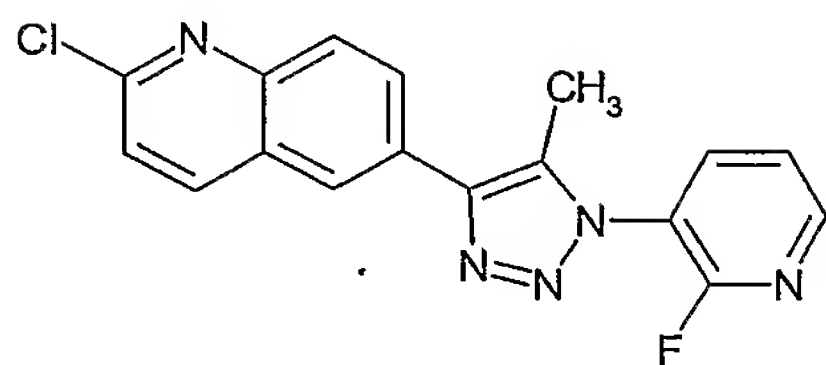
15 4-(5-アセチル-5,6,7,8-テトラヒドロ[1,5]ナフチリジン-2-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 23 の化合物 2.0 mg をピリジン 400 μl に溶解した後、無水酢酸 40 μl 加え、室温にて終夜攪拌した。溶媒を留去し、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50、アンモニア水 3 滴）で精製し表題化合物 2.0 mg 得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.02–2.17 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.65–2.70 (3H, m), 3.01 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.84 (2H, t, $J=6.3$ Hz), 7.22–7.38 (1H, m), 7.43–7.50 (1H, m), 7.99–8.09 (2H, m), 8.40–8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 25)



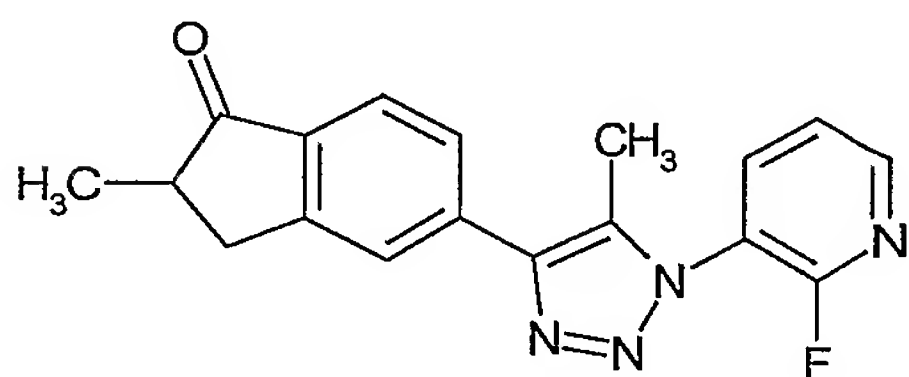
4-(2-クロロキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-1-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

- 5 6-ブロモ-2-クロロキノリンと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=1.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.47-7.54 (1H, m), 8.03-8.44 (4H, m), 8.26 (1H, d, $J=0.3$ Hz), 8.42-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 340.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 26)



- 15 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例20で用いた5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに5-ブロモ-2-メチル-1-オキシインダンを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

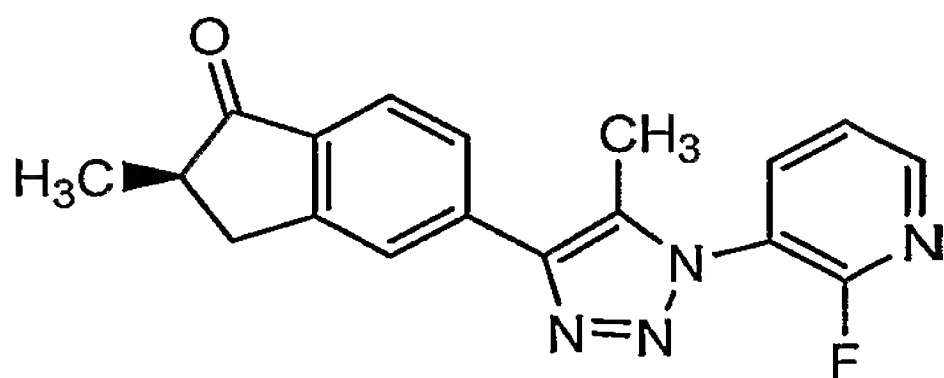
- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.51 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 2.76-2.84 (2H, m), 3.45-3.52 (1H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.77-7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.9

4 (1H, s), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.2 [M+H]⁺

(実施例 2.7)

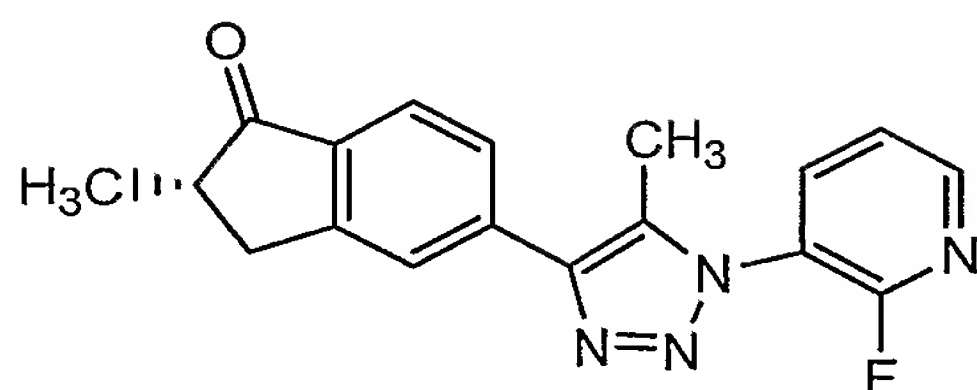
- 5 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール及び
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール
 上記実施例 2.6 で得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール 10mg を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD-H カラム; ヘキサン/エタノール=2/3) にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化合物の (2R*) 体と称する化合物 4.35mg を後画分より便宜上、表題化合物の (2S*) 体と称する化合物 4.59mg を共に白色固体
 15 として得た。



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-((2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.36 (3H, d, J=7.2 Hz), 2.51 (3H, d, J=2.4 Hz), 2.76–2.84 (2H, m), 3.45–3.52 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.77–7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.94 (1H, s), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m)

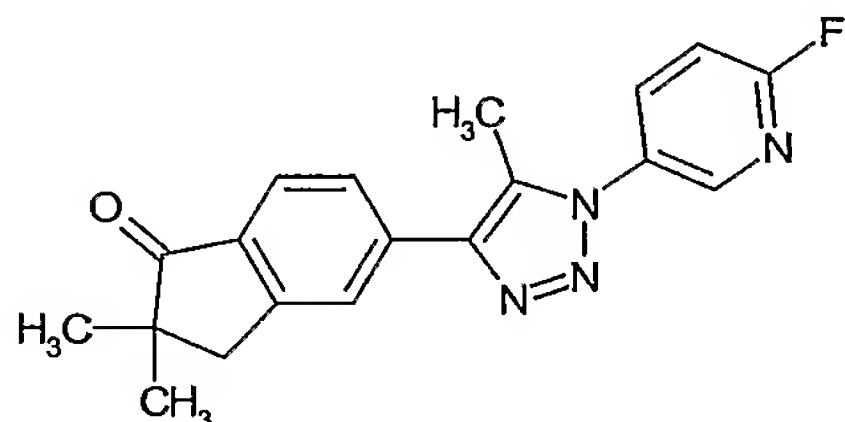
- 25 ESI-MS Found: m/z 323.2 [M+H]⁺



1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-((2S*)-methyl-1-oxoindan-5-yl)-1H-[1,2,3]triazole

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.51 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 2.76–2.84 (2H, m), 3.45–3.52 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.77–7.80 (1H, m), 7.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m)

10 ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 28)



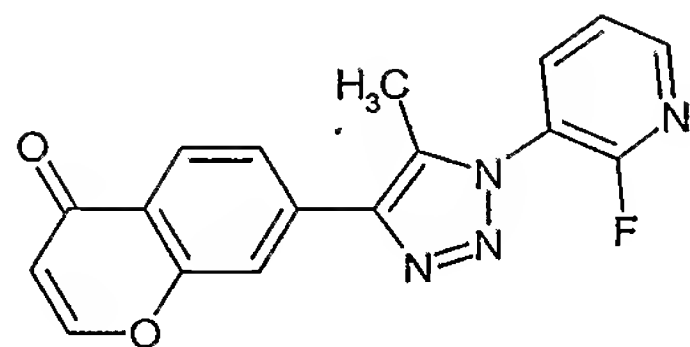
1-(2-fluoropyridin-5-yl)-4-(2,2-dimethyl-1-oxoindan-5-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

15 5-bromo-2,2-dimethylindan-1-oneと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-fluoropyridin-5-yl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazoleを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 2.58 (3H, s), 3.09 (2H, s), 7.22 (1H, dd, $J=3.6, 8.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.91 (1H, s), 8.01–8.07 (1H, m), 8.45 (1H, d, $J=2.0$ Hz)

E S I - M S F o u n d : m / z 3 3 7 . 2 [M + H] +

(実施例 29)



1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (4-オキソ-4H-クロメ
5 ン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 7 - ((トリフルオロメチル) スルホニロキシ) - 4H-クロメン-4-オ
ンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-4H-クロメン-4-オン 180 mg のピリジ
ン 4 ml 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.24 ml を 0 度にて
10 加えた後、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽
出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/
メタノール = 10 / 1) にて分離精製し表題化合物 83 mg を白色固体として得
た。

15 E S I - M S F o u n d : m / z 2 9 5 . 0 [M + H] +

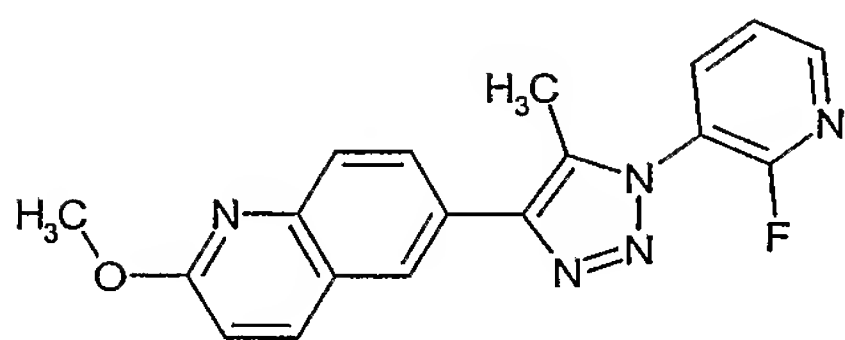
2) 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (4-オキソ-4H-クロ
メン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1 で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1 - (2-フルオロ
ピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2,
20 3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にカップリング反応を行った結果、表
題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J = 2.0$
Hz), 6.39 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.47-7.57 (1H,
m), 7.86 (1H, dd, $J = 1.4, 8.0$ Hz), 7.90 (1H, d,
25 $J = 5.6$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.05-8.1

5 (1H, m), 8.32 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.44–8.52 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.1 $[M+H]^+$
(実施例3.0)



5

1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-methoxyquinolin-6-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole

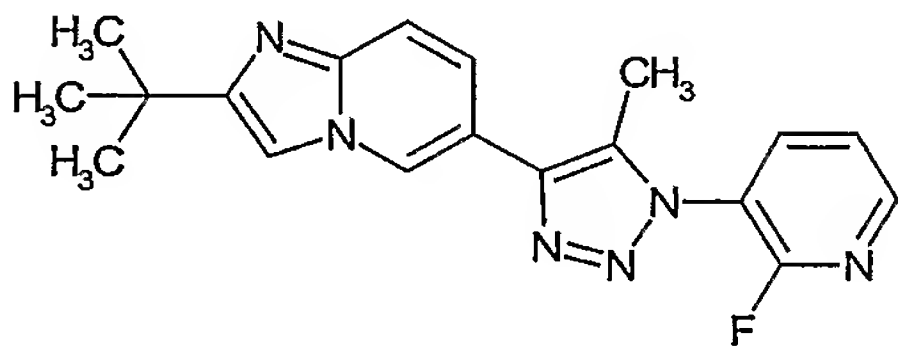
2-methoxy-6-bromopyridine and reference example 1 and the same alkylsulfonate compound 1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-tributylstannyl-

10 1H-1,2,3-triazole using, example 20 and the same coupling reaction was performed, resulting in the title compound as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.53 (3H, s), 4.11 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 6.96 (1H, dd, $J=0.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.45–7.55 (1H, m), 8.05 (1H, d, $J=4.4\text{ Hz}$), 8.05–8.13 (3H, m), 8.14 (1H, s), 8.46 (1H, dd, $J=0.8, 3.6\text{ Hz}$)

15

ESI-MS Found: m/z 336.2 $[M+H]^+$
(実施例3.1)



20 4-(2-tert-butyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazole

1) 6-bromo-2-tert-butyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridine synthesis

造

1-ブロモピナコロン 178 mg をエタノール 2.0 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 156 mg を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25）にて精製して表題化合物を白色固体として 186 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (9H, s), 7.16 (1H, dd, $J=1.8, 9.5$ Hz), 7.31 (1H, s), 7.47 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=1.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 253.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

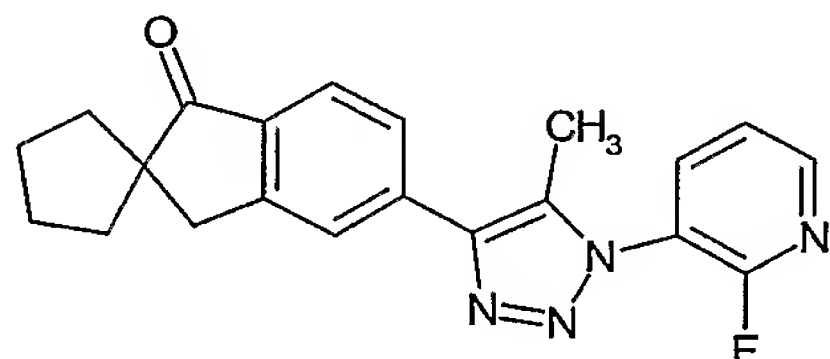
2) 4-(2-tert-ブチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記で得られたハライドと参考例 1 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (9H, s), 2.47 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.45-7.53 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8.02-8.13 (1H, m), 8.42-8.49 (1H, m), 8.54 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 32)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル)-1H-[1,2,3]ト

リアゾール1) 5-ブロモ-1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタンの製造

5-ブロモ-1-オキシインダン 100 mg をトルエン 10 ml に溶解し、1, 4-ジブロモブタン 0.3 ml と tert-ブトキシカリウム 132 mg を加え、130度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物 71 mg を黄色油状物として得た。

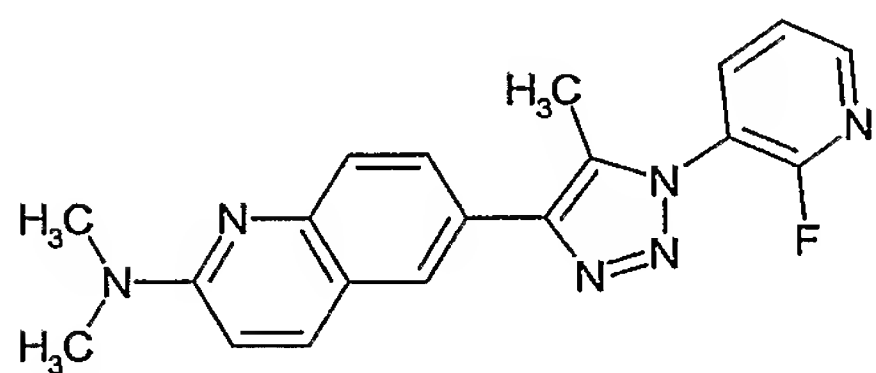
2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタン-5-イル)-1H-[1, 2,10 3] トリアゾールの製造

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-1-オキシインダン-2-スピロ-1'-シクロブタンを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63–1.68 (2H, m), 1.80–1.83 (2H, m), 1.94–1.97 (2H, m), 2.02–2.07 (2H, m), 2.51 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.12 (2H, s), 7.49–7.52 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.91 (1H, m), 8.08–8.11 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 33)



4-(2-ジメチルアミノキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリアゾール

25

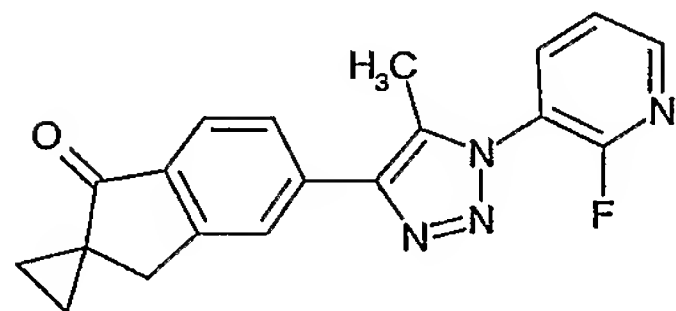
2-ジメチルアミノ-6-ブロモキノリンと参考例 1 と同様のアルキルスズ化合

物 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4-トリブチルスタ
ニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 20 と同様にカップリ
ング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, d, $J = 2.0$
5 Hz), 3.27 (6H, s), 6.95 (1H, d, 9.2 Hz), 7.4
5 - 7.55 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.95
(2H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.01 (1H, br s), 8.09 (1H,
t, $J = 7.4$ Hz), 8.44 (1H, d, 5.2 Hz)

ESI-MS Found: m/z 349.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10 (実施例 34)



1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキシイン
ダン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル) - 1H-[1, 2, 3]
トリアゾール

15 1) 5-ブロモ-1-オキソ-2-スピロ-1'-シクロプロピルインダンの製
造

5-ブロモ-1-インダノン 1.0 g のジメチルホルムアミド 15 ml 溶液に氷
冷下、60%水素化ナトリウム 500 mg を加えた。反応液を 10 分間攪拌後、
ジブロモエタン 1.2 ml を加えた後、室温に昇温し 1 時間攪拌した。反応液を
20 酢酸エチルで希釈し水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサ
ン：酢酸エチル = 95 : 5）にて精製して表題化合物を白色固体として 700 mg
得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.14 - 1.22 (2H, m
25), 1.42 - 1.50 (2H, m), 3.20 (2H, s), 7.51 -
7.56 (1H, m), 7.63 - 7.70 (2H, m)

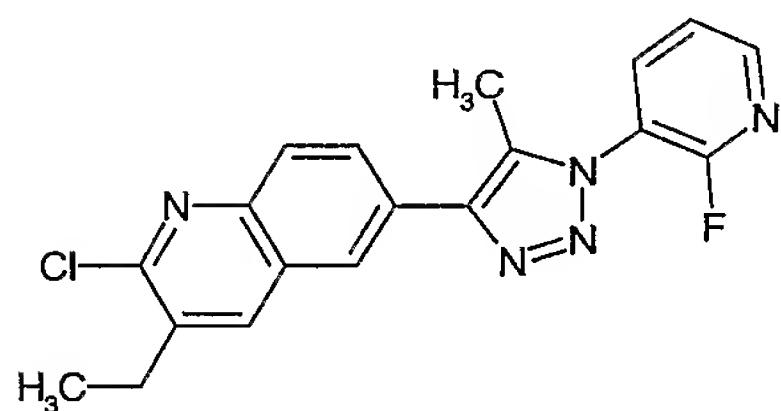
2) 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキシ

インダン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.19-1.22 (2H, m), 1.48-1.52 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.31 (2H, s), 7.498-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.06-8.12 (1H, m), 8.40-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例35)

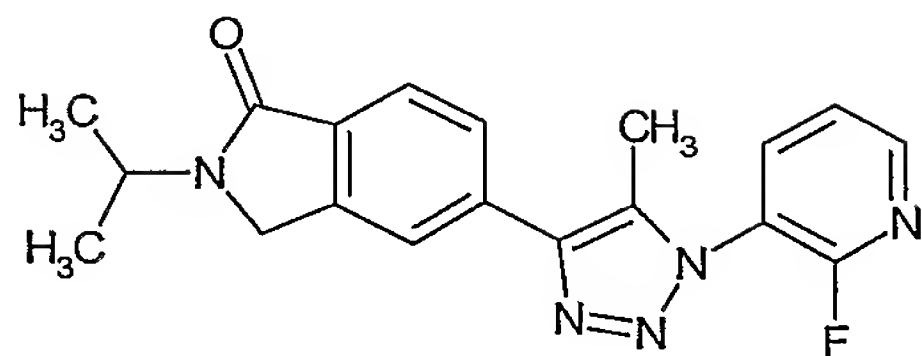


4-(2-クロロ-3-エチルキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

2-クロロ-3-エチル-6-ブロモキノリンと参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.56 (3H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 2.95 (2H, q, $J=7.6, 14.8\text{ Hz}$), 7.48-7.54 (1H, m), 8.05 (1H, s), 8.09-8.16 (3H, m), 8.21 (1H, s), 8.47 (1H, d, $J=1.2, 4.8\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 368.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例36)



4-(2-isopropyl-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

5 1) 5-bromo-2-isopropyl-1-oxisoindolin-5-ylの製造

窒素雰囲気下、4-bromo-2-bromomethyl安息香酸メチル500mgをメタノール10mlに溶解しイソプロピルアミン0.42mlとトリエチルアミン0.67mlを加え、100度加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物222mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.39 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 4.31 (2H, s), 4.62–4.69 (1H, m), 7.59 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 254.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-isopropyl-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazoleの製造

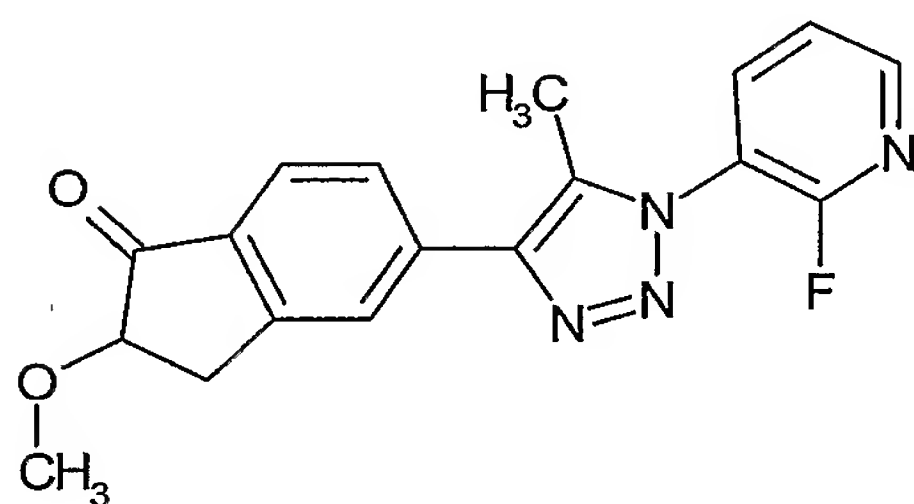
窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-bromo-2-isopropyl-1-oxisoindolin-5-yl 280mgと参考例1の化合物1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-4-triphenylstannyl-1H-[1,2,3]triazole 171mgをトルエン10mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム42mgを加え、115度加熱還流下、12時間攪拌した。

反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン

= 3 / 1) にて分離精製し、表題化合物 179 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J = 7.2$ Hz), 2.50 (3H, d, $J = 2.0$ Hz), 4.43 (2H, s), 4.68–4.75 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.06–8.11 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 352.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$
(実施例 37)



1 – (2-フルオロピリジン-3-イル) – 4 – (2-メトキシ-1-オキシインダノン-5-イル) – 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-メトキシ-1-インダノンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 100 mg のアセトニトリル 15 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 232 mg を室温で加えた後、4時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール 20 ml に溶解し終夜還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧留去後、得られた残渣をクロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) にて精製して表題化合物を白色固体として 59 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 3.00 (1H, dd, $J = 4.8, 17.1$ Hz), 3.44 (1H, dd, $J = 7.5$ Hz), 4.16 (1H, dd, $J = 4.8, 7.5$ Hz), 7.52–7.66 (3H, m)

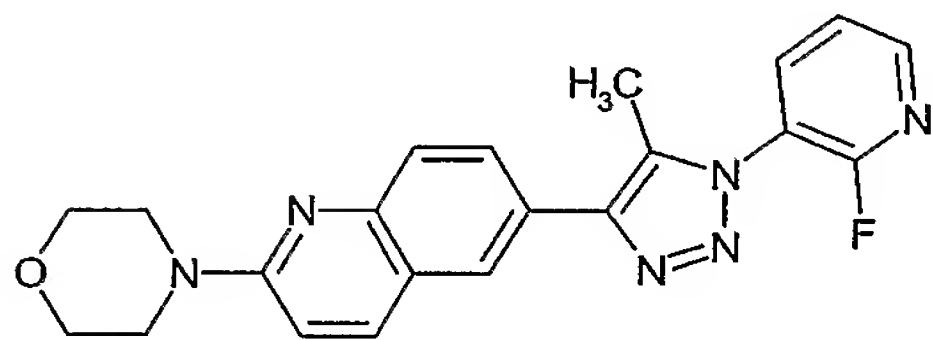
2) 1 – (2-フルオロピリジン-3-イル) – 4 – (2-メトキシ-1-オキ

ソインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J=3.9, 16.8$ Hz), 3.60 (1H, dd, $J=7.8, 16.8$ Hz), 3.68 (3H, s), 4.26 (1H, dd, $J=3.9, 7.8$ Hz), 7.48-7.59 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.89 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.94 (1H, s), 8.06-8.12 (1H, m), 8.45-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例38)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリン-4-イル-キノリン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 2-モルホリン-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン78mgのジメチルスルホンアミド2ml溶液に、モルホリン0.28ml、炭酸カリウム490mgを室温にて順次加えた後、115度にて7時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて分離精製し表題化合物63mgを白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 293.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

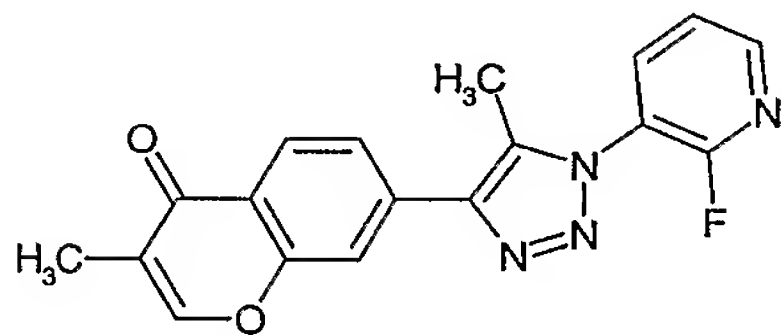
2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-モルホリン-4-イルキノリン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.76 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 3.88 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 8.96 Hz), 7.02 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 7.49 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.00 (2H, dd, $J=2.2, 9.0$ Hz), 8.04 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.10 (1H, t), 8.44 (1H, d, $J=4.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 391.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例39)



4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-3-メチル-4H-クロメン-4-オン120 mgのピリジン3 ml溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物0.23 mlを0度にて加えた後、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=10/1）にて分離精製し表題化合物183 mgを白色固体と

して得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.05 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=9.2$ Hz)

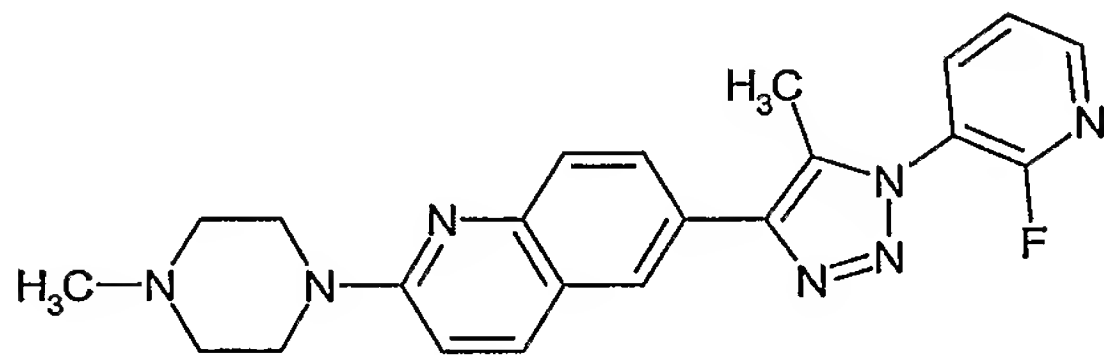
ESI-MS Found: m/z 309.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 2) 4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

10 上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.08 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.54 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 7.51 (1H, t, $J=4.8$ Hz), 7.84 (2H, dd, $J=1.2, 8.4$ Hz), 7.92 (1H, s), 8.09 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=4.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 359.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 (実施例40)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3]トリアゾール

25 1) 2-(4-メチルピペラジン)-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン63mgのジオキサン3ml溶

液に、1-メチルピペラジン 130 mg を室温にて順次加えた後、115度にて
11時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチ
ルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減
5 圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝
3／1）にて分離精製し表題化合物 45 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 306.1 $[M+H]^+$

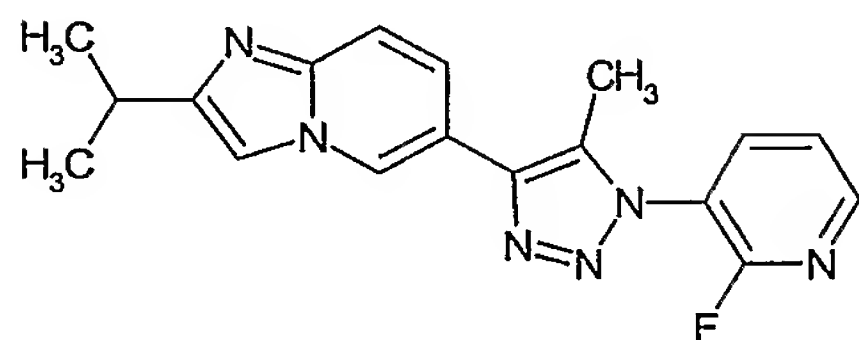
2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-(4-メチルピペラ
ジン-1-イル)-キノリン-6-イル)-5-メチル-[1, 2, 3] トリア
ゾールの製造

- 10 上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオ
ロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,
2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結
果、表題化合物を白色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.38 (3H, s), 2.52
15 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 2.58 (4H, t, $J=5.2$ Hz), 3.
82 (4H, t, $J=4.8$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.8$ Hz),
7.49 (1H, dd, $J=4.8, 7.6$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=$
8.4 Hz), 7.94-8.00 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.$
6 Hz), 8.09 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 8.45 (1H, d, J
20 =4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 404.2 $[M+H]^+$

(実施例41)



- 4-(2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-
25 (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
アゾール

1) 6-ブロモ-2-イソプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

3-メチルー2-ブタノン2. 24 gの無水メタノール20 ml溶液を-15度
に冷却し、臭素866 μ lを滴下した。-15度にて5分間、室温にて1時間攪
拌したのち、水20 mlを加えさらに2時間攪拌した。炭酸カリウム2. 6 gを
5 加えた後ジエチルエーテルにて生成物を抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶
媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール80 mlに溶かし、2-アミノ
5-ブロモピリジン2. 94 gを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、
溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシ
10 リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=75：25）にて
精製して表題化合物を白色固体として1. 46 g得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1. 35 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 3. 09 (1H, sept, $J=6.9$ Hz), 7. 16 (1H, dd, $J=1.9, 9.6$ Hz), 7. 30 (1H, s), 7. 44 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 8. 19 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 239. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

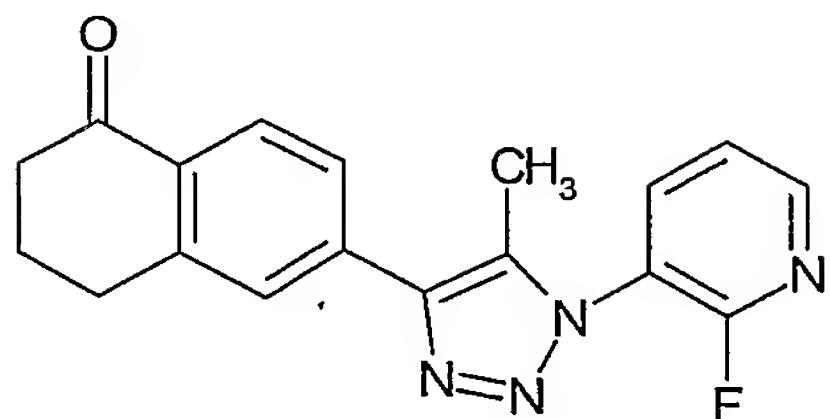
2) 4-(2-イソプロピルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3]
トリアゾールの製造

20 上記で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリ
ジン-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1, 2,
3] トリアゾール用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1. 40 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2. 47 (3H, d, $J=2.2$ Hz), 3. 15 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 7. 43 (1H, t, $=0.7$ Hz), 7. 48-7. 52
25 (2H, m), 7. 66 (1H, dt, $J=9.3, 0.7$ Hz), 8. 06-
8. 11 (1H, m), 8. 45-8. 47 (1H, m), 8. 54 (1H, d, $J=1.0, 1.7$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 337. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 4 2)



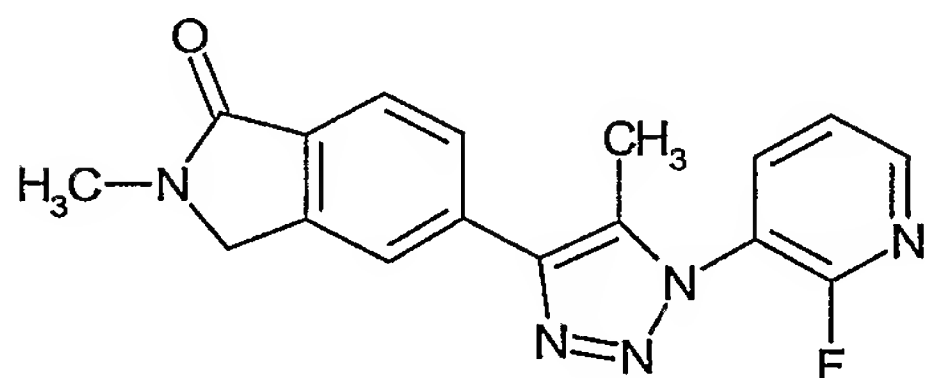
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 5 で用いた 6-ブロモキノリンの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸 5-オキソ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イルエステルを用いるほかは実施例 5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.16-2.23 (2H, m), 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 2.69-2.72 (2H, m), 3.05-3.08 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.80 (1H, m), 8.06-8.14 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 4 3)



1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-メチル-1-オキソ-イソインドリンの製造

実施例 3 6-1 で用いたイソプロピルアミンの代わりにメチルアミンを用いるほかは実施例 3 6-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

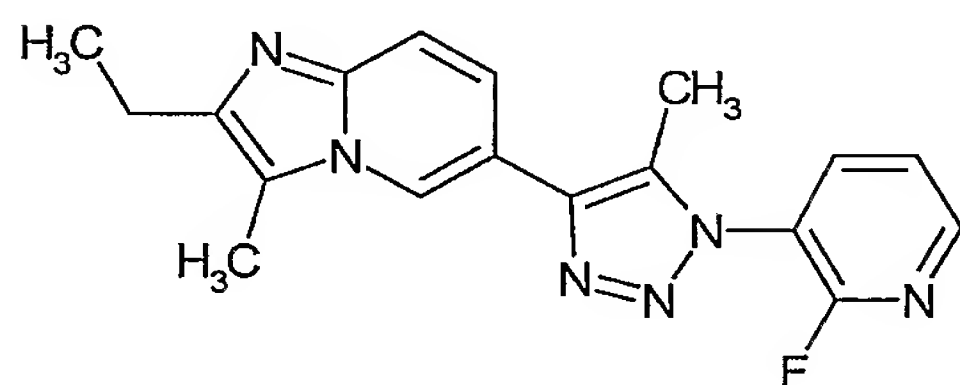
2) 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチ

ルー 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 36-2 で用いた 5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-2-メチル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 36-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.24 (3H, s), 4.47 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 324.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 44)



4 - (2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) N - (5-ヨード-1H-ピリジン-2-イリデン) - トルエン-4-スルホンアミドの製造

5-ヨード-2-アミノピリジン 25 g、パラトルエンスルホンクロライド 23.9 g のピリジン 125 ml 溶液を 100 度にて攪拌した。室温に冷却した後、水 250 ml を加え室温にて 3 時間攪拌下した。析出物をろ取、減圧乾燥して、表題化合物 44.1 g を得た。

2) 2 - [2 - (トルエン-4-スルホニイミノ) - 2H-ピリジン-1-イル] - ペンタン-3-オンの製造

上記 1) で得られた化合物 25.6 g、2-ブロモペンタン-3-オン 13.

5 6 g をテトラヒドロフラン 260 ml に溶解、0 度に冷却後、ジイソプロピルアミン 35.8 ml を滴下した。室温で終夜攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え反応を停止し、生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）で精製し目的化合物を黄色アモルファスとして 22.4 g 得た。

3) 6-ヨード-2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

10 上記 2) で得られた化合物 22.4 g をクロロホルム 220 ml に溶解し、0 度に冷却後、トリフルオロ酢酸無水物 17.3 ml を滴下した。室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムにて抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄して、表題化合物を淡黄色固体として 11.4 g 得た。

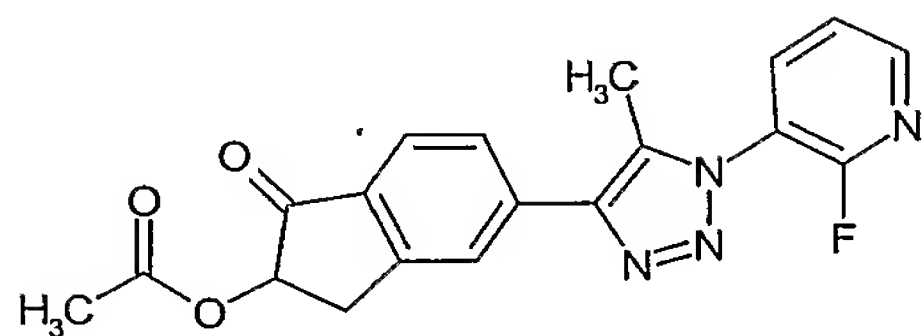
15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.39 (3H, s), 2.76 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J=1.6, 9.4$ Hz), 7.34 (1H, dd, $J=0.8, 9.4$ Hz), 8.04 (1H, dd, $J=0.8, 1.6$ Hz)

4) 4-(2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 3) で得られたハライドと参考例 1 で得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.37 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.59 (3H, s), 2.49 (3H, s), 2.82 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.40-7.52 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 8.02-8.11 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.42-8.50 (1H, m)

E S I - M S F o u n d : m / z 3 3 7 . 2 [M + H] +
(実施例 4 5)



1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (1 - オキソ - 2 - メチルカル
5 ボニルオキシ - インダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリ
アゾール

1) 5 - ブロモ - 2 - メチルカルボニルオキシ - 1 - インダノンの製造

5 - ブロモ - 1 - インダノン 2 0 0 m g のアセトニトリル 3 0 m l 溶液に [ヒド
ロキシ (p - ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 4 6 5 m g を
10 室温で加えた後、4 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧
留去した。得られた残渣を酢酸 4 0 m l に溶解し室温で炭酸銀 3 4 0 m g を加え
た後、1 2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した
後、クロロホルムに溶解した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナト
リウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト
15 グラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 9 0 : 1 0) にて精製して表題化合物を白
色固体として 2 0 0 m g 得た。

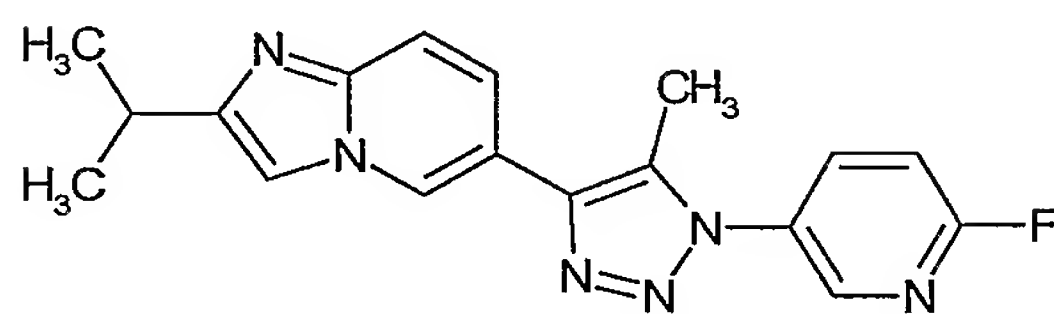
$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z 、 C D C l ₃) δ : 2 . 1 8 (3 H , s) , 3 . 0 3
(1 H , d d , J = 4 . 5 , 1 7 . 1 H z) , 3 . 6 4 (1 H , d d , J = 7 .
5 , 1 7 . 1 H z) , 5 . 3 9 (1 H , d d , J = 4 . 5 H z) , 7 . 5 H z) ,
20 7 . 5 5 - 7 . 6 9 (3 H , m)

2) 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (1 - オキソ - 2 - メチル
カルボニルオキシ - インダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3]
トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1 - (2 - フルオロピリジン - 3
25 - イル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリア
ゾールを用い実施例 1 の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.21 (3H, s), 2.52 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.13 (1H, dd, $J=5.1, 17.1\text{ Hz}$), 3.75 (1H, dd, $J=7.8, 17.1\text{ Hz}$), 5.49 (1H, dd, $J=5.1, 7.8\text{ Hz}$), 7.48–7.54 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.05–8.12 (1H, m), 8.45–8.49 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 367.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 46)

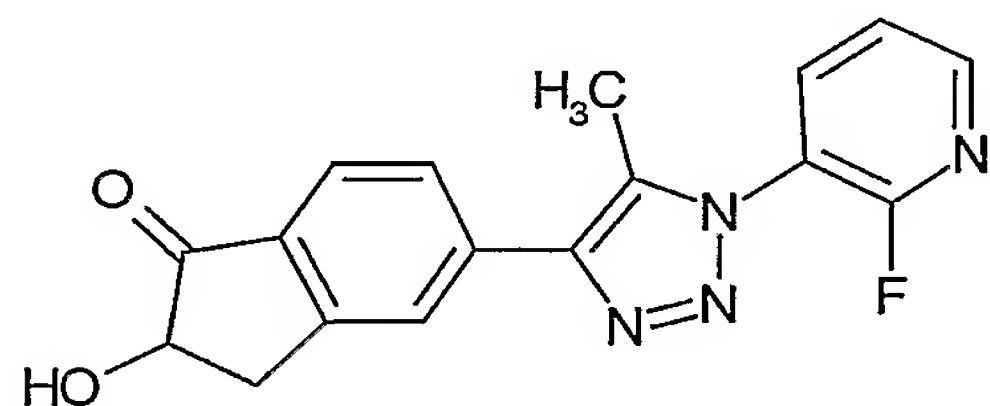


1-(2-fluoropyridin-5-yl)-4-(2-isopropyl-1H-[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

実施例 41 で得られたハライドと参考例 3 で得られたスズ試薬 1-(2-fluoropyridin-5-yl)-5-methyl-4-(tributylstannyl)-1H-[1,2,3]triazole を用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (6H, d, $J=6.9\text{ Hz}$), 2.53 (3H, s), 3.15 (1H, sept, $J=6.9\text{ Hz}$), 7.19–7.29 (1H, m), 7.40–7.50 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.99–8.09 (1H, m), 8.45 (1H, s), 8.53 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 47)

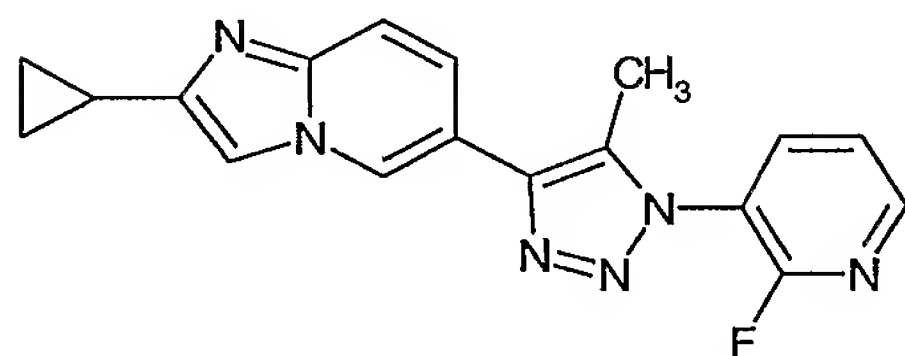


1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-4-ヒドロキシ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 45 で得られた 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチルカルボニルオキシ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 6 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 3 滴を室温で加えた。室温で 1 時間攪拌後、クロロホルムで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）にて精製して表題化合物 1. 3 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 2.89 (1H, br s), 3.10 (1H, dd, $J=5.1, 16.5$ Hz), 3.66 (1H, dd, $J=7.5, 16.5$ Hz), 4.61 (1H, dd, $J=5.1, 7.5$ Hz), 7.49–7.53 (1H, m), 7.86 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.96 (1H, s), 8.06–8.13 (1H, m), 8.47–8.50 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 325.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 48)



4 - (2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造
シクロプロピルメチルケトン 2.24 g の無水メタノール 20 ml 溶液を -15 度に冷却し、臭素 866 μ l を滴下した。0 度にて 5 分間、室温にて 1 時間攪拌

したのち、水 20 ml を加えさらに 2 時間攪拌した。炭酸カリウム 2.6 g を加えた後ジエチルエーテルにて生成物を抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 80 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 2.94 g を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、
 5 溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）にて精製して表題化合物を白色固体として 1.77 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.82–1.08 (4H, m),
 10 1.93–2.08 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.38 (1H, d, $J=9.6\text{ Hz}$), 8.16 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 237.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

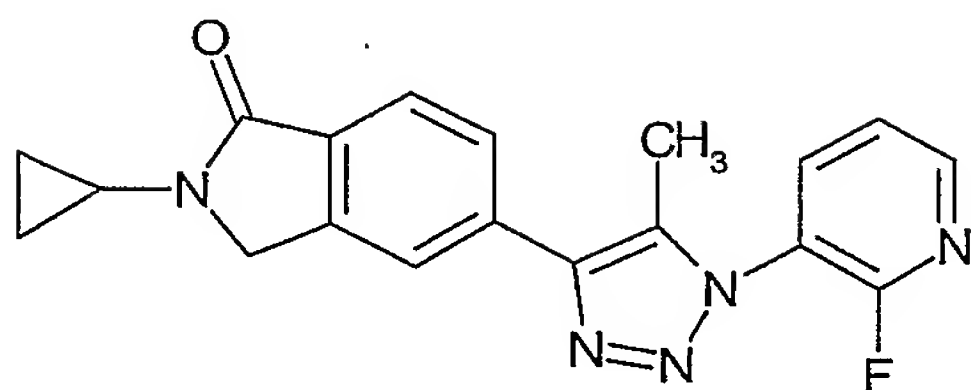
2) 4-(2-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記 1) で得られたハライドと参考例 1 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.98–1.03 (4H, m), 2.00–2.18 (1H, m), 2.47 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 7.45–7.52 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.06–8.10 (1H, m), 8.46 (1H, td, $J=1.7, 4.8\text{ Hz}$), 8.51 (1H, dd, $J=1.0, 1.7\text{ Hz}$)

25 ESI-MS Found: m/z 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 49)



4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

5 1) 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル700mgをトルエン20mlに溶解しシクロプロピルアミン0.40mlとトリエチルアミン1.0mlを加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン=1／2）にて分離精製し、表題化合物336mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.68-0.93 (4H, m), 2.88-2.93 (1H, m), 4.29 (2H, s), 7.56-7.59 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J=8.0\text{Hz}$)

ESI-MS Found : m/z 252.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 2) 4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

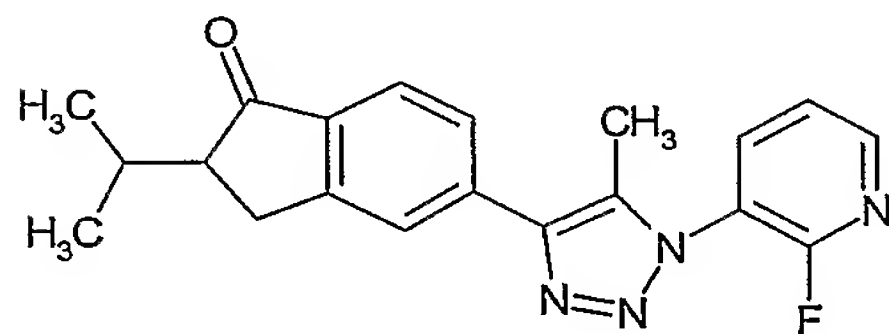
窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン300mgと1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリ- n -ブチルスズ-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール185mgをトルエン10mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム45mgを加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン=3／1、5／1）にて分離精製し、表題化合物

25 87.7mgを白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.88–0.98 (4H, m), 2.50 (3H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 2.95–3.00 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.48–7.52 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.94–7.95 (2H, m); 8.06–8.10 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 350.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例50)



4-(2-isopropyl-1-oxoindan-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

1) 5-bromo-2-isopropyl-1-oxoindan-5-yl-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazoleの製造

窒素雰囲気下、5-bromo-1-oxoindan 100mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、-78度まで冷却後、ヘキサメチルホスホルアミド0.4mlとn-ブチルリチウム1.57Mヘキサン溶液0.3ml、ヨウ化イソプロピル1.0mlを加え、-78度で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて分離精製し表題化合物26mgを白色固体として得た。

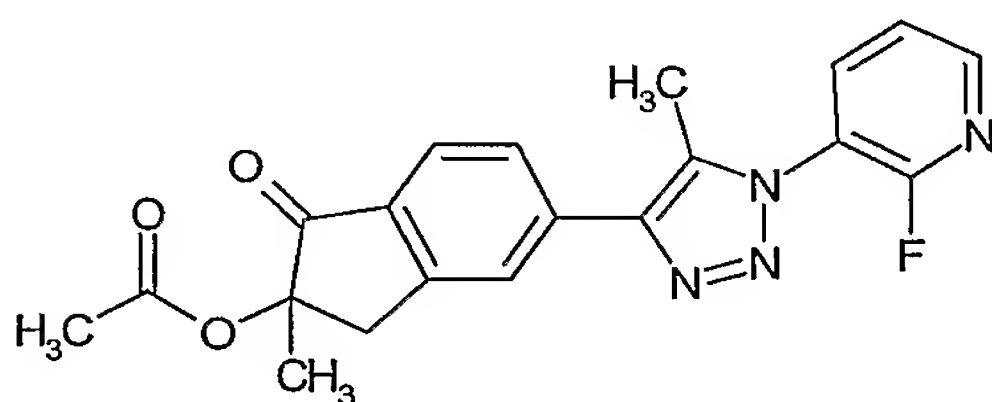
2) 4-(2-isopropyl-1-oxoindan-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazoleの製造

実施例20で用いた5-bromo-2,2-dimethyl-1-oxoindanの代わりに上記1)で得られた5-bromo-2-isopropyl-1-oxoindanを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.83 (3H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 1.08 (3H, d, $J=7.2\text{Hz}$), 2.43–2.47 (1H, m), 2.51 (3H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 2.70–2.76 (1H,

m), 2.99–3.04 (1H, m), 3.20–3.26 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.86 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.97 (1H, s), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m)

5 ESI-MS Found: m/z 351.2 [M+H]⁺
(実施例51)



1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-methyl-2-methylcarboxylateoxy-1-oxoindan-5-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

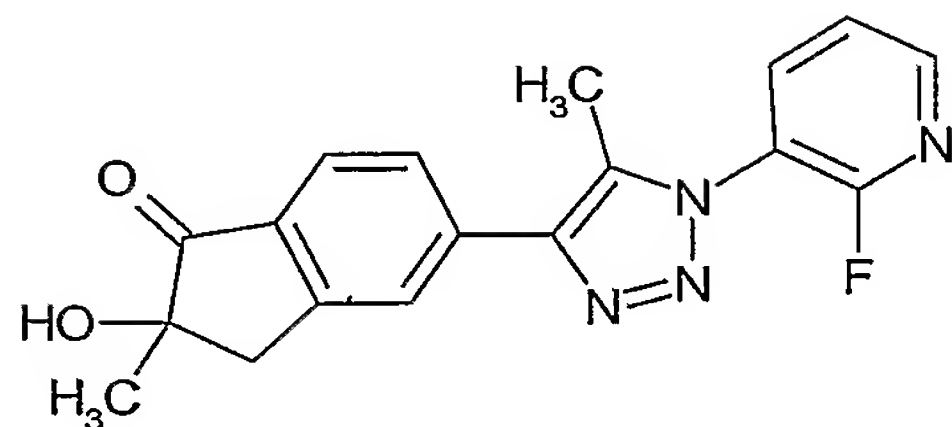
10 実施例45で得られた1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(1-oxo-2-methylcarboxylateoxyindan-5-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole 10mgのジメチルホルムアミド1ml溶液に
15 60%水素化ナトリウム3mgを室温で加えた。室温で30分攪拌後、ヨウ化メ
チル5滴を加え、室温で1時間攪拌した。

酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=80：20）にて精製して表題化合物3.5mgを白色固体として得た。

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.51 (3H, d, J=2.1 Hz), 3.24 (1H, d, J=16.8 Hz), 3.59 (1H, d, J=16.8 Hz), 7.47–7.55 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.06–8.12 (1H, m), 8.45–8.49 (1H, m)

25 ESI-MS Found: m/z 381.1 [M+H]⁺

(実施例 5 2)



1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチ
ル - 1 - オキシインダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリ

5 アゾール

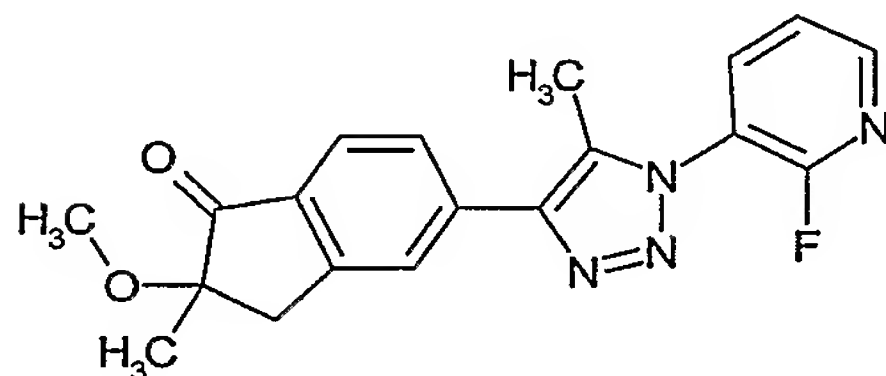
実施例 5 1 で得られた 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メ
チル - 2 - メチルカルボニルオキシ - 1 - オキシインダン - 5 - イル) - 5 - メ
チル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール 30 mg のテトラヒドロフラン 1 ml
溶液に 2 M 水酸化ナトリウム水溶液 100 μ l を室温で加えた。室温で 1 時間攪

10 拌後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
(ヘキサン : 酢酸エチル = 80 : 20) にて精製して表題化合物 10 mg を白色
固体として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (3H, s), 2.52
15 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 2.70 (1H, br s), 3.32 (3H, s), 7.47 - 7.59 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.90 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.93 (1H, s), 8.05 - 8.12 (1H, s), 8.42 - 8.49 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 351.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

20 (実施例 5 3)



1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メトキシ - 2 - メチル -
1 - オキシインダン - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリア

ゾール1) 5-ブロモ-2-メチルカルボニルオキシ-1-インダノンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 1.0 g のアセトニトリル 150 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 2.1 g を室温で加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸 200 ml に溶解し室温で炭酸銀 1.7 g を加え、12時間、加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した後、クロロホルムに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=90：10）にて精製して表題化合物を白色固体として 910 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.18 (3H, s), 3.03 (1H, dd, $J=4.5, 17.1$ Hz), 3.64 (1H, dd, $J=7.5, 17.1$ Hz), 5.39 (1H, dd, $J=4.5$ Hz), 7.5 Hz), 7.55–7.69 (3H, m)

2) 5-ブロモ-2-メチル-2-メトキシ-1-インダノンの製造

上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-メチルカルボニルオキシ-1-インダノン 850 mg のジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に 60%水素化ナトリウム 640 mg を室温で加えた。室温で 10分攪拌後、ヨウ化メチル 3.5 ml を加え、室温で 1時間攪拌した。5%含水ジメチルホルムアミド 2 ml を加えさらに室温で 1時間攪拌した。

反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=90：10）にて精製して表題化合物 400 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, s), 3.05 (1H, d, $J=17.5$ Hz), 3.28 (3H, s), 3.33 (1H, d, $J=17.5$ Hz), 7.52–7.66 (3H, m)

3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチ

ルー1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

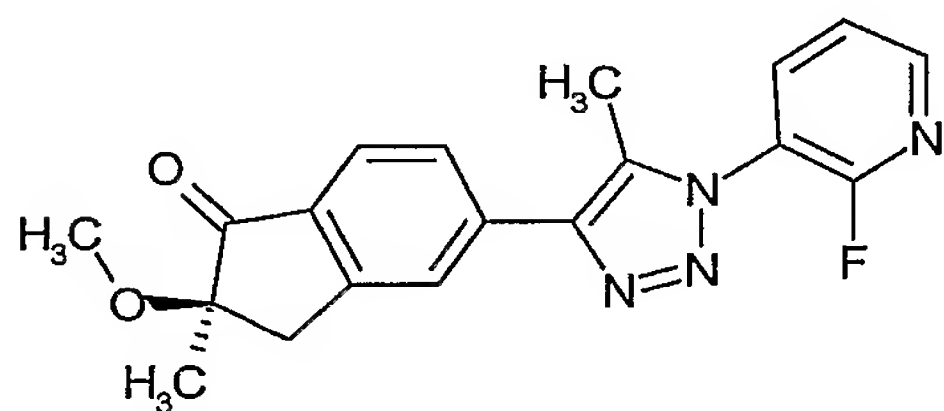
上記2) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.48 (3H, s), 2.51 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.15 (1H, d, $J=17.4\text{ Hz}$), 3.33 (3H, s), 3.44 (1H, d, $J=17.4\text{ Hz}$), 7.45-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.05-8.12 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例54)

4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 及び 4-((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

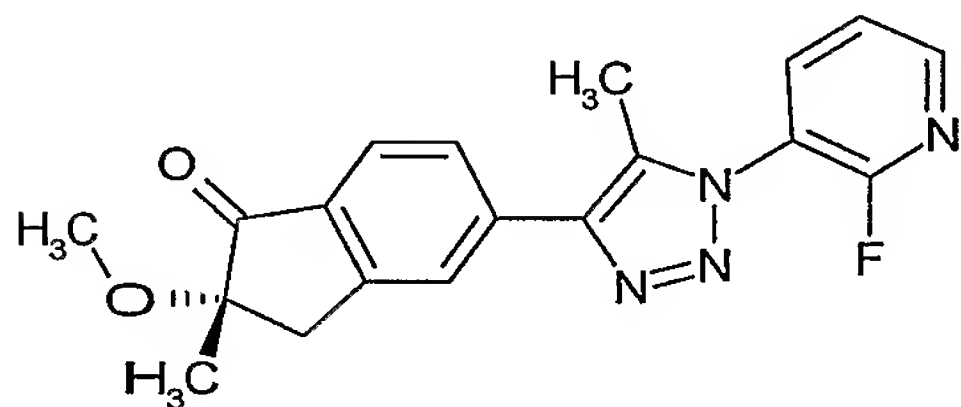
実施例53で得られたラセミ体1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-2-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール7.0mgを光学活性カラム(ダイセル社製 CHIRALPAK AD-Hカラム; ヘキサン/エタノール=400/600)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(2S*, 2R*)体と称する化合物2.5mgを、後画分より、便宜上、表題化合物の(2R*, 2S*)体と称する化合物2.5mgを共に白色固体として得た。



4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) 1.48 (3H, s), 2.51 (3H, d, J=2.1Hz), 3.15 (1H, d, J=17.4Hz), 3.33 (3H, s), 3.44 (1H, d, J=17.4Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, d, J=8.1Hz), 8.05-8.12 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)

10 ESI-MS Found: m/z 381.1 [M+H]⁺

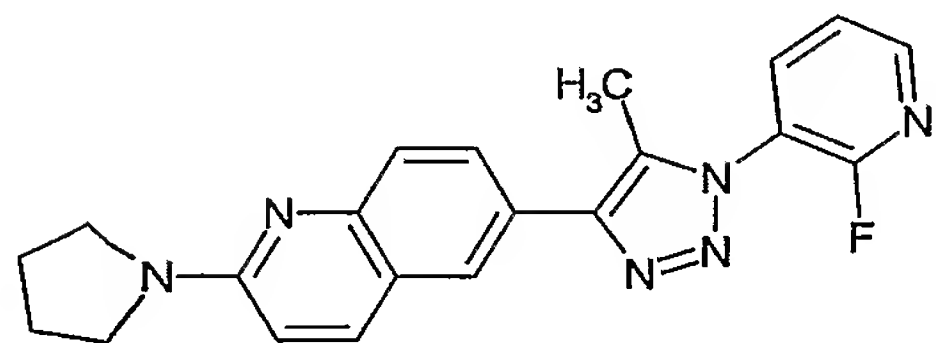


4-((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

15 1.48 (3H, s), 2.51 (3H, d, J=2.1Hz), 3.15 (1H, d, J=17.4Hz), 3.33 (3H, s), 3.44 (1H, d, J=17.4Hz), 7.45-7.53 (1H, m), 7.81 (1H, d, J=8.1Hz), 7.79 (1H, d, J=8.1Hz), 8.05-8.12 (1H, m), 8.44-8.50 (1H, m)

20 ESI-MS Found: m/z 381.1 [M+H]⁺

(実施例55)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ピロリジン-1-イル-

キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 2-ピロリジン-6-ブロモキノリンの製造

窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン 40 mg のジオキサン 2 ml 溶液に、ピロリジン 100 mg を室温にて順次加えた後、115度にて6時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 35 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found : m/z 277.0 [M+H]⁺

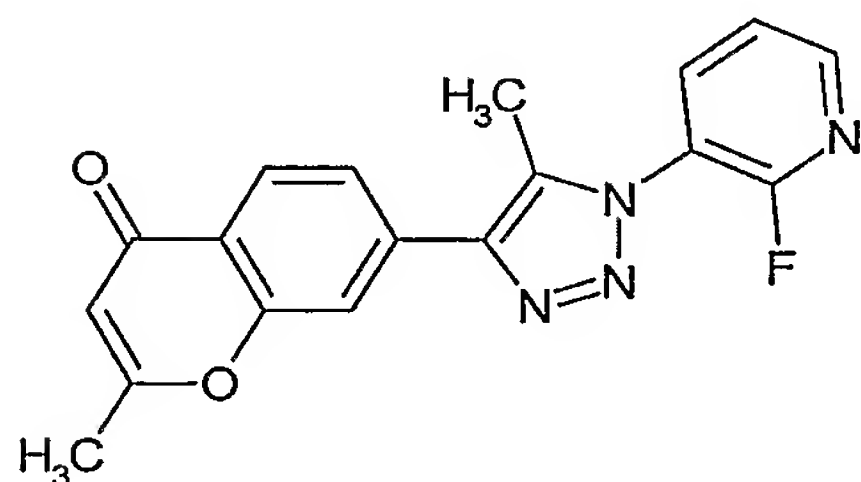
2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-ピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.07 (3H, t, J=6.8 Hz), 2.52 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.66 (4H, br s), 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.49 (1H, t, J=6.2 Hz), 7.80 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.93 (2H, t, J=10.6 Hz), 8.01 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.01 (1H, t, J=8.4, 16.8 Hz), 8.45 (1H, d, J=4.4 Hz)

ESI-MS Found : m/z 375.2 [M+H]⁺

(実施例56)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4-メチルクロメン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 7-(.(トリフルオロメチル) スルホニロキシ)-2-メチル-4H-クロ

5 メン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-2-メチル-4H-クロメン-4-オン 110 mg のピリジン 3 ml 溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.2 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥
10 した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて分離精製し表題化合物 112 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 309.1 [M+H]⁺

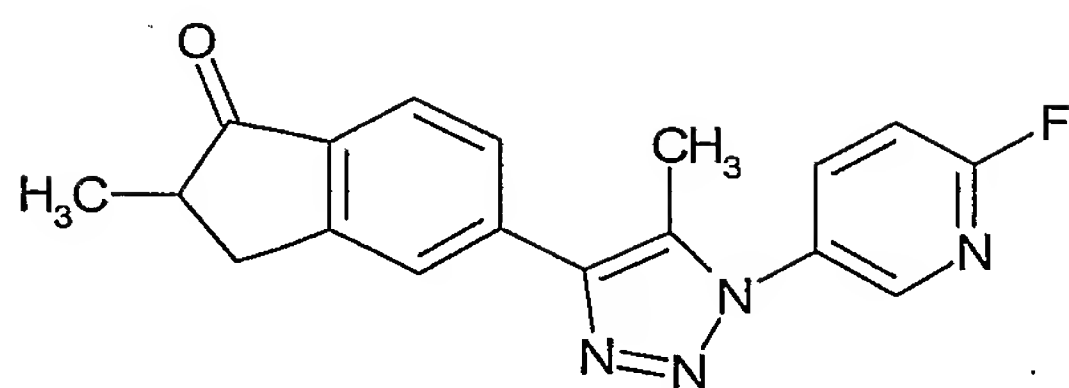
2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチル-4-オキソ-4-メチルクロメン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1 で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 20 と同様にカップリング反応を行った結果、
20 表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.43 (3H, s), 2.55 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.48-7.56 (1H, m), 7.83 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 7.91 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.05-8.15 (1H, m), 8.29 (1H, J=8.0 Hz),
25 8.48 (1H, J=4.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 337.1 [M+H]⁺

(実施例 57)

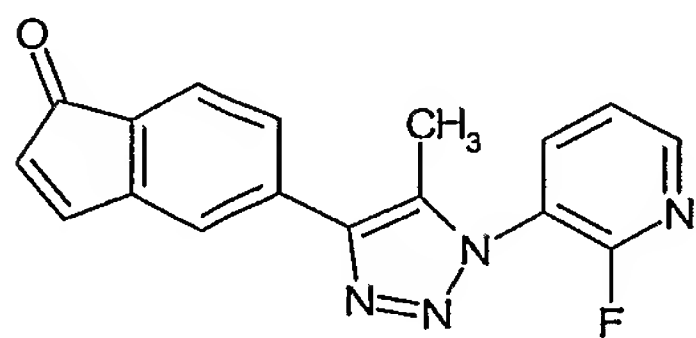


1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(1-オキソ-2-メチルーイン
 ダン-5-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチルー1-オキシインダンの代わ
 5 りに 5-ブロモ-2-メチルー1-オキシインダンを用い、参考例 1 の化合物
 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニ
 ル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの代わりに参考例 3 の化合物 1-(2-
 フルオロピリジン-5-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-
 [1, 2, 3] トリアゾールを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応
 10 を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.57 (3H, s), 2.79-2.83 (1H, br), 3.46-3.52 (1H, m), 7.21-7.23 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.93 (1
 15 H, s), 8.02-8.05 (1H, m), 8.45 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 (実施例 58)

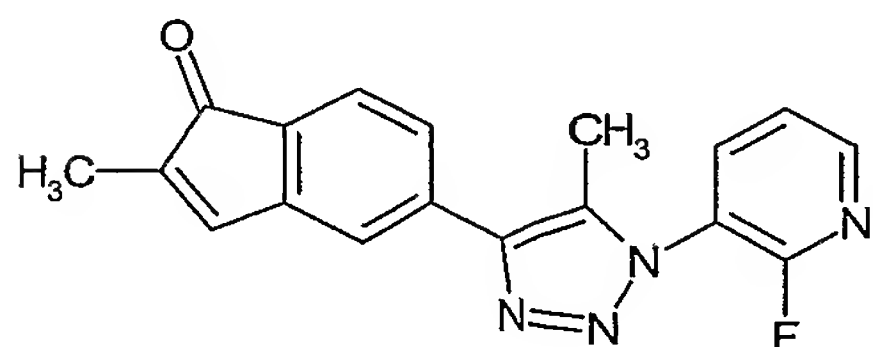


1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー4-(1-オキソ-1
 20 H-インデン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2, 2-ジメチルー1-オキシインダンの代
 わりに 5-ブロモ-1-オキソ-1H-インデンを用いるほかは実施例 20 と同
 様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.37 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.87 (1H, m), 4.55 (1H, m), 7.44–7.47 (1H, m), 7.58–7.66 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.99–8.03 (1H, m), 8.43–8.44 (1H, m) \mp

5 ESI-MS Found: m/z 613.3 $[2\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 59)

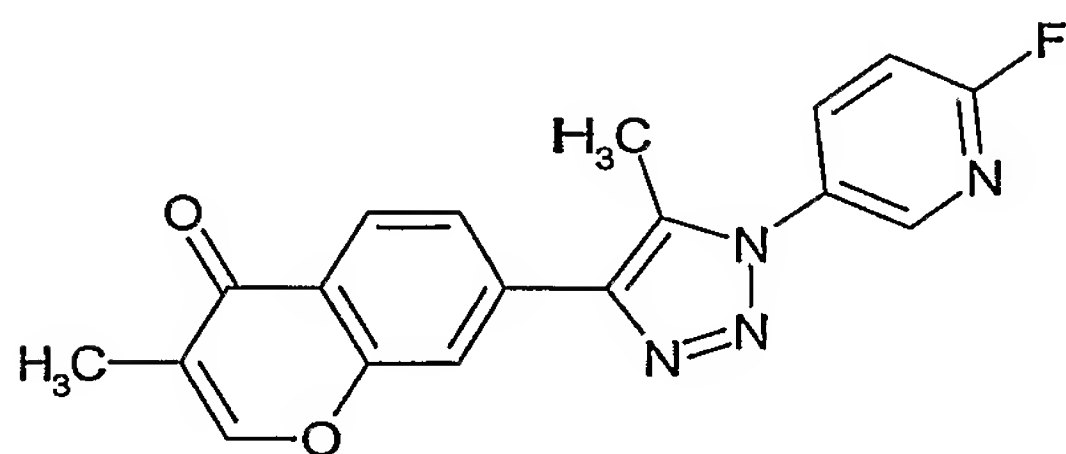


1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-methyl-1-oxo-1H-inden-5-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

10 実施例 20 で用いた 5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに 5-ブロモ-2-メチル-1-オキシ-1H-インデンを用いるほかは実施例 20 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.92 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.48 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 7.21–7.22 (1H, m), 7.48–7.51 (4H, m), 8.05–8.09 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 321.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 60)



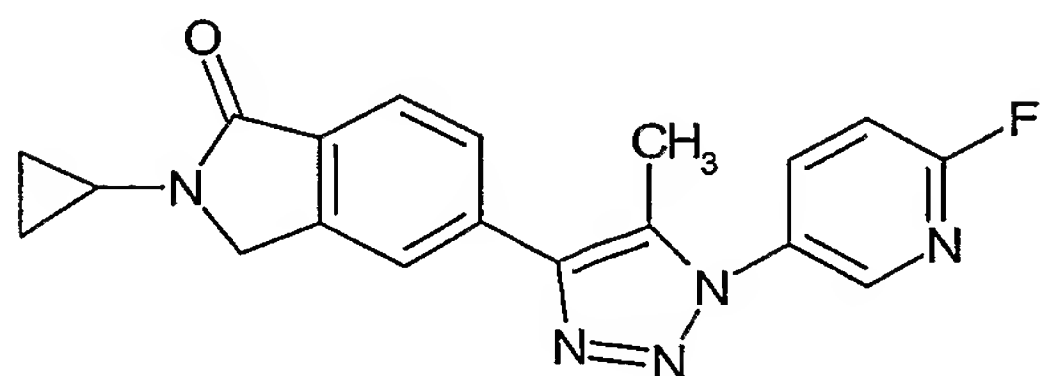
20 1-(2-fluoropyridin-5-yl)-4-(3-methyl-4-oxo-4H-chromen-7-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole
7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンと参考例 3 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン

ー5－イル)ー5－メチルー4－トリブチルスタニルー1H－[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.07 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.60 (3H, s), 7.22 (1H, dd, $J=3.6, 8.8$), 7.80 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 7.84 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.00–8.07 (1H, m), 8.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.44–8.47 (1H, d, m)

ESI-MS Found: m/z 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例61)



4-(2-シクロプロピルー1-オキソイソインドリンー5-イル)ー1-(2-フルオロピリジンー5-イル)ー5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾール

15 1) 5-ブロモー2-シクロプロピルー1-オキソイソインドリンの製造

実施例49-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 4-(2-シクロプロピルーブチルー1-オキソイソインドリンー5-イル)ー1-(2-フルオロピリジンー3-イル)ー5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

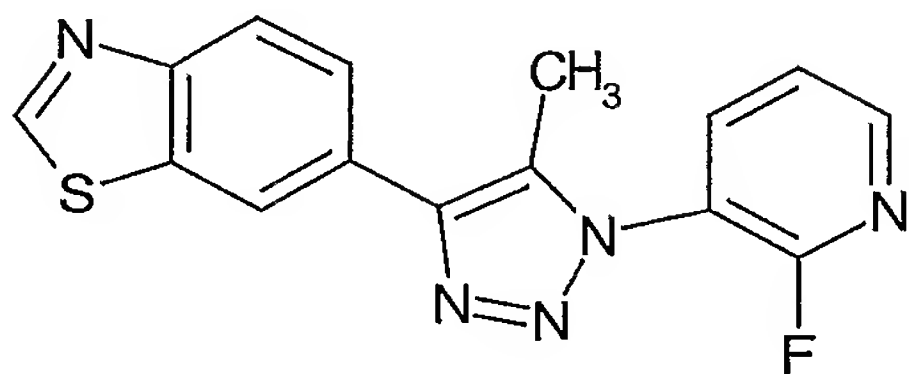
20 実施例49-2で用いた参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン3-イル)ー4-トリブチルスズー5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾールの代わりに参考例3の化合物1-(2-フルオロピリジンー5-イル)ー4-トリブチルスズー5-メチルー1H- [1, 2, 3] トリアゾールを用いるほかは実施例49-2と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.88–0.98 (4H, m), 2.55 (3H, s), 2.96–3.00 (1H, m), 4.41 (2H,

s), 7.20–7.23 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.93–7.95 (2H, m), 8.01–8.05 (1H, m), 8.45 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 350.0 [M+H]⁺

5 (実施例62)

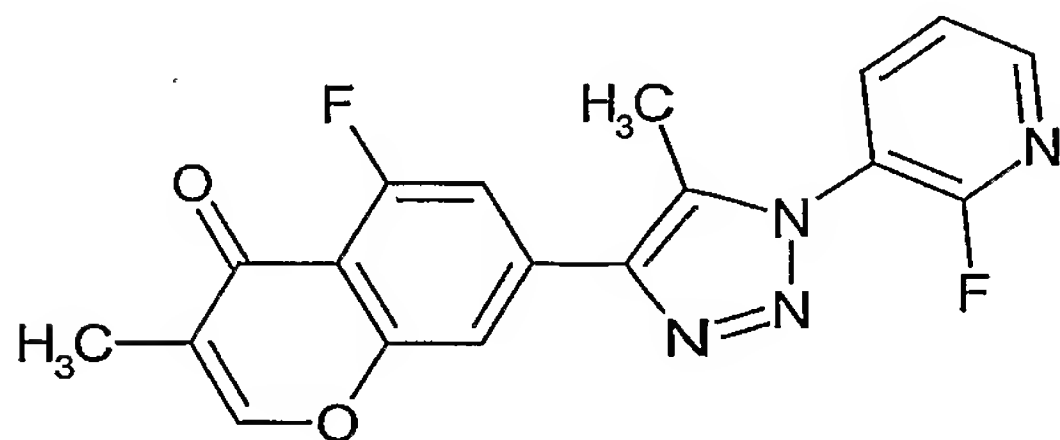


4-(ベンズチアゾール-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

6-ブロモベンズチアゾールと参考例1のスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例1と同様な方法により反応を行い、表題化合物を無色色固体として得た。

¹HNMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.53 (3H, d, J=2.0 Hz), 7.48–8.48 (6H, m), 9.06 (1H, s)

15 ESI-MS Found: m/z 312.0 [M+H]⁺
(実施例63)



4-(5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]

20 トリアゾール

1) 1-(2-フルオロ-4,6-ジメトキシフェニル)プロパン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、三塩化アルミニウム 2.4 g、二塩化亜鉛 240 mg のジクロロエタン 40 ml 溶液に、3, 5-ジメトキシ-1-フルオロベンゼン 2 g のジクロロエタン 5 ml 溶液、プロピオニルクロライド 1.3 mg のジクロロエタン 5 ml 溶液を-10度にて順次滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に20%塩酸水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=5/1）にて分離精製し表題化合物 1.5 g を白色固体として得た。

2) 1-(6-フルオロ-2, 4-ジヒドロキシフェニル) プロパン-1-オン

10 の製造

窒素雰囲気下、上記1) で得た化合物 1.5 g のトルエン 20 ml 溶液に三塩化アルミニウム 2.4 g を加えた後、95度にて8時間攪拌した。反応液に水を加えた後、析出してきた白色固体を濾取し表題化合物 930 mg を白色固体として得た。

15 ESI-MS Found: m/z 185.0 [M+H]⁺

3) 5-フルオロ-7-ヒドロキシ-3-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記2) で得た化合物 930 mg のボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス 2.2 ml 溶液にジメチルホルムアミド 8.4 ml を0度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌した。反応液に、五塩化リン 1.74 g とジメチルホルムアミド 45 ml の混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて2時間攪拌した。反応液に塩酸メタノール溶液を加えた後、70度にて20分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=10/1）にて分離精製し表題化合物 980 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z 195.0 [M+H]⁺

4) 5-フルオロ-7-((トリフルオロメチル) スルホニロキシ)-3-メチル-4H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記 3) で得た化合物 980 mg のピリジン 10 ml 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 1.7 ml を 0 度にて加えた後、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
 5 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 760 mg を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 327.0 [M+H]⁺

5) 4- (5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2,

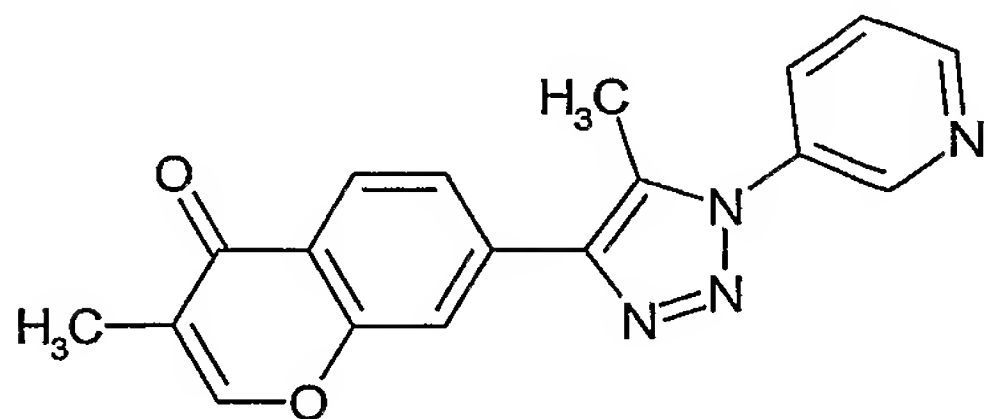
10 3] トリアゾールの製造

上記 4) で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 20 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.03 (3H, d, J=0.8 Hz), 2.54 (3H, d, J=2.0 Hz), 7.49-7.54 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=1.2 Hz), 8.09 (1H, t, J=8.2 Hz), 8.49 (1H, d, J=4.8 Hz)

E S I - M S F o u n d : m / z 355.0 [M+H]⁺

20 (実施例 64)



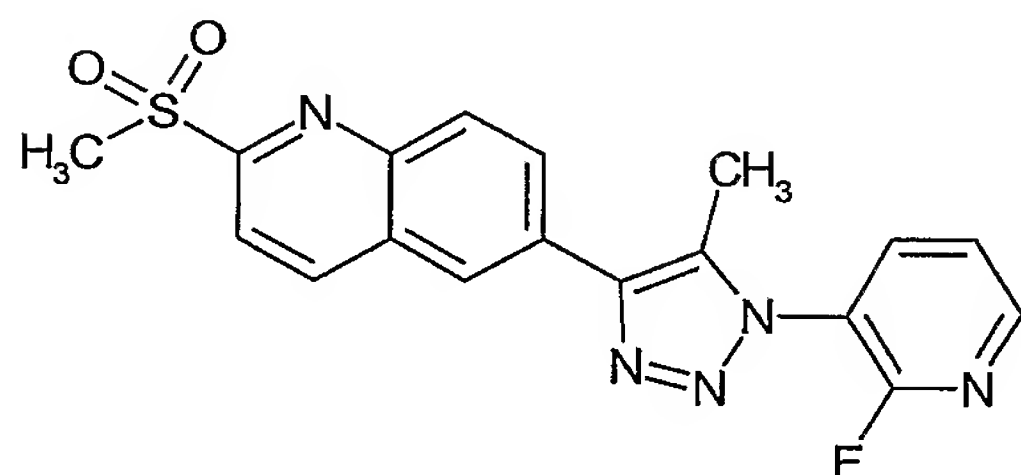
5-メチル-4- (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -1- (ピリジン-3-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾール

7- ((トリフルオロメチル) スルホニロキシ) -3-メチル-4H-クロメン-4-オンと参考例 6 と同様のアルキルスズ化合物 1- (3-ピリジル) -5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールを用い、
 25

実施例 20 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.08 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 2.61 (3H, s), 5.59 (1H, dd, $J=5.0, 8.2$ Hz), 7.82 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.90–7.96 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.81–8.86 (2H, m)

ESI-MS Found : m/z 319.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 65)

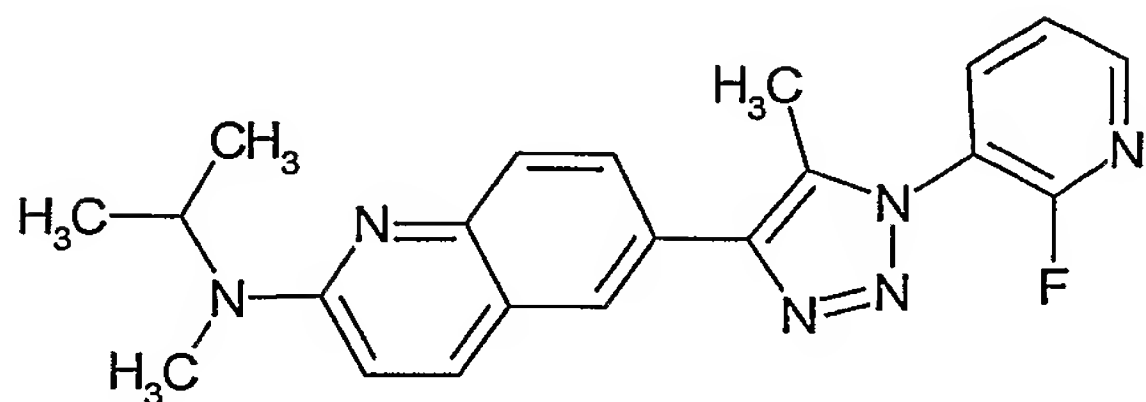


1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メタンスルホニル-キノリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

6-ブロモ-2-メタンスルホニル-キノリンと参考例 1 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

^1H NMR (300MHz、 CDCl_3) δ : 2.60 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.40–3.55 (3H, m), 7.49–7.57 (1H, m), 8.05–8.56 (7H, m)

ESI-MS Found : m/z 384.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 66)



4-[(2-イソプロピル-メチル-アミノ)-キノリン-6-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) (6-ブロモ-2-キノリル) メチル (メチルエチル) アミンの製造

- 5 窒素雰囲気下、2-クロロ-6-ブロモキノリン 63 mg のジメチルスルホンアミド 5 ml 溶液に、N-メチルイソプロピルアミン 180 mg、炭酸カリウム 200 mg を室温にて順次加えた後、110度にて4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて分離精製し表題化合物 18 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.99 (3H, s), 4.94-5.03 (1H, m), 6.88 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.49-7.58 (2H, m), 7.69 (1H, dd, $J=0.8, 2.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=9.2$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 279.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-[(2-イソプロピル-メチル-アミノ)-キノリン-6-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]

20 トリアゾールの製造

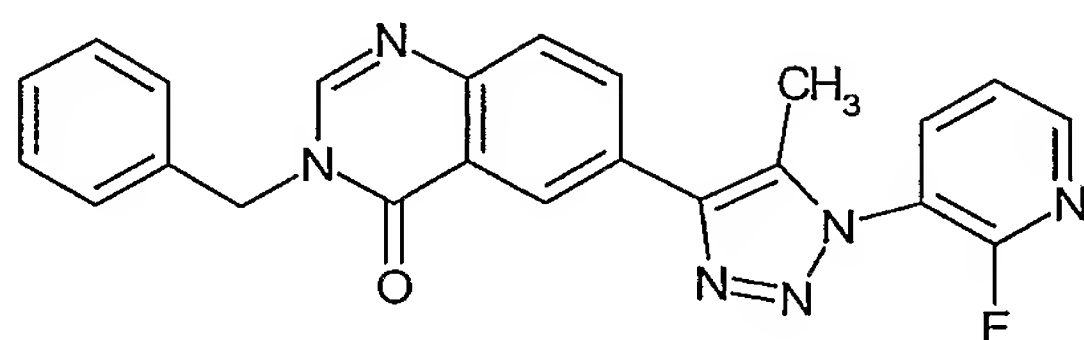
上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例20と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22-1.30 (6H, m), 2.51 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 3.04 (3H, s), 5.00-5.10 (1H, m), 6.94 (1H, d, $J=9.2$ Hz), 7.45-7.52 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (2H, t,

$J = 6.6 \text{ Hz}$), 7.99 (1H, br s), $8.05 - 8.15$ (1H, m), 8.45 (1H, dt, $J = 1.6, 3.2, 4.8 \text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 377.2 $[M+H]^+$

(実施例 6.7)



5

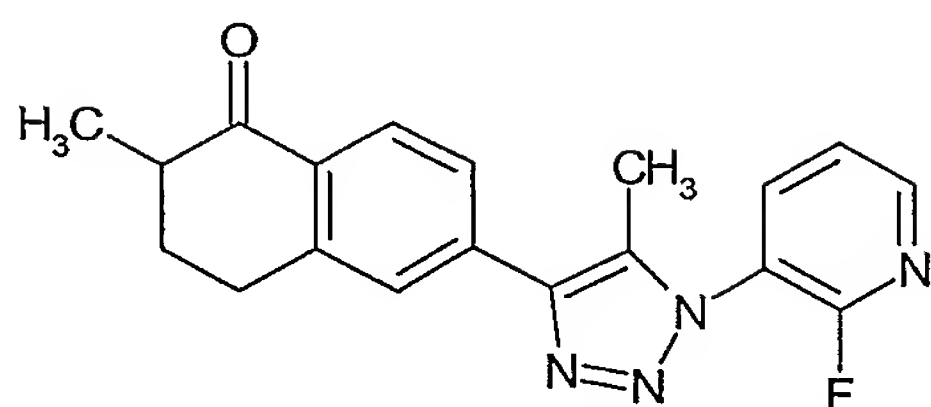
4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]
トリアゾール

窒素雰囲気下、6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナ
 10 ゴリン 102 mg のジメチルホルムアミド 3 mL 溶液に参考例 1 で得られた 1-
 (2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[1,
 2,3] トリアゾール 78.4 mg、トリス (ベンジリデンアセトン) ジパラジ
 ウム 8.8 mg およびトリフェニルアルシン 18.7 mg を加え、80 度にて 8
 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩
 15 水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分
 取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール = 19/1) にて分離
 精製し表題化合物 6.0 mg を無色色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J = 1.9$
 Hz), 5.24 (2H, s), 7.33 ~ 7.39 (5H, m), 7.50
 20 (1H, dd, $J = 4.7$ and 6.9 Hz), 7.85 (1H, d, $J =$
 8.4 Hz), 8.06 ~ 8.12 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.
 38 ~ 8.47 (2H, m), 8.59 (1H, d, $J = 2.2 \text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 413.1 $[M+H]^+$

(実施例 6.8)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

5 1) トリフルオロメタンスルホン酸6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イルエステルの製造

窒素雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イルエステル200mgをジメチルホルムアミド3mlに溶解し、60%水素化ナトリウム54mgとヨウ化メチル1.0mlを加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて分離精製し表題化合物42mgを黄色油状物として得た。

15 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(5-オキソ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

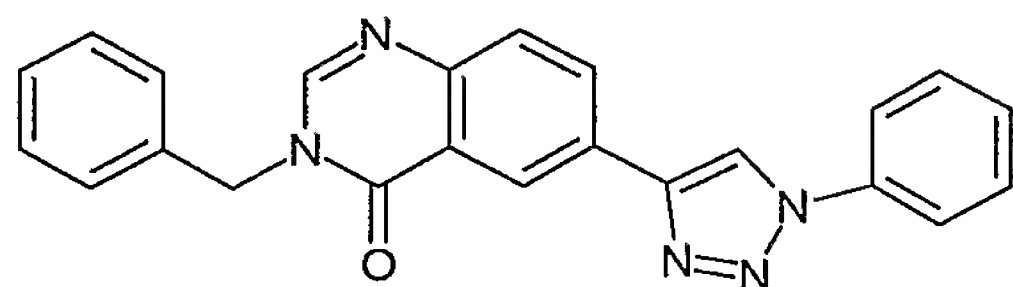
実施例20で用いた5-ブロモ-2,2-ジメチル-1-オキシインダンの代わりに上記1)で得られたトリフルオロメタンスルホン酸6-メチル-5-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドローナフタレン-2-イルエステルを用いるほかは実施例20と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.31 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.88-1.99 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.50 (3H, d, J=1.6 Hz), 2.62-2.68 (1H, m), 3.05-3.16 (2H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.68 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.77 (1H, s), 8.06-8.10 (1H,

m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.45 – 8.46 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.2 [M+H]⁺

(実施例 6.9)



5

4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 3-ベンジル-4-オキソ-6-(2-トリメチルシリルエチニル)-3,4-ジヒドロキナゾリンの製造

- 10 窒素雰囲気下、3-ベンジル-6-ブロモ-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン 501 mg のジメチルホルムアミド 1.5 mL 溶液にトリメチルシリルアセチレン 947 mg、ヨウ化銅 (I) 54.7 mg、二塩化ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 54.2 mg およびトリエチルアミン 3 mL を順次加え 100 度にて 14 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち水を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 3/7) にて分離精製し表題化合物 570 mg を無色油状物として得た。

20 2) 3-ベンジル-6-エチニル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの製造

- 25 窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 570 mg のメタノール 34 mL 溶液に炭酸カリウム 1.16 g を加え室温にて 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去したのち水を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 1/1) にて分離精製し表題化合物 322 mg を無色油状物として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 3.19 (1H, s), 5.20

(2H, s), 7.31–7.37 (5H, m), 7.65 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=1.9$ and 8.5 Hz), 8.10 (1H, s), 8.45 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

3) 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル

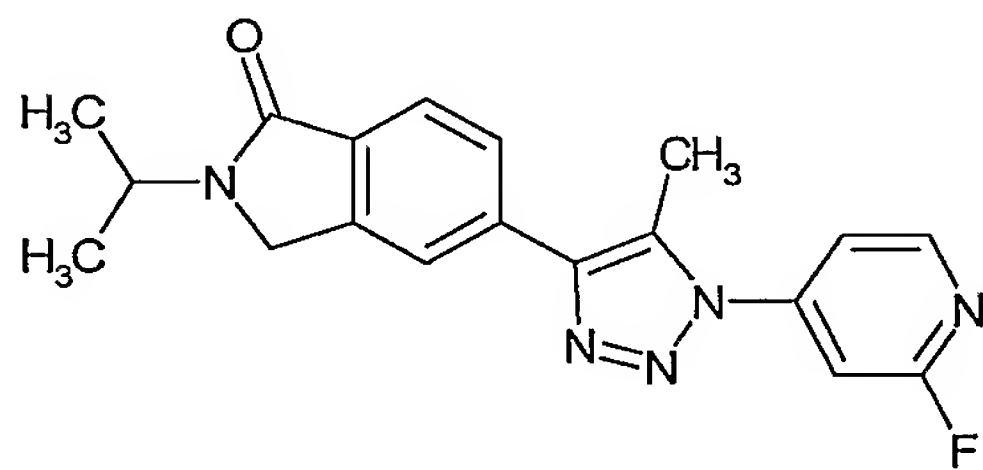
5) -1-フェニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記2) で得た化合物 114 mg およびフェニルアジド 52.4 mg の水-tert-ブタノール (1:1) 3 mL 溶液に 1 M アスコルビン酸ナトリウム水溶液および硫酸銅 (II) 5 水和物を順次加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、
10 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて分離精製し表題化合物 23.0 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.24 (2H, s), 7.31–7.39 (5H, m), 7.46–7.61 (3H, m), 7.80–7.84 (3H, m), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.52 (1H, dd, $J=2.0$ and 8.6 Hz), 8.69 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 70)



4-(2-イソプロピル-1-オキソ-1H-インドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 4-アジド-5-ブロモ-2-フルオロ-ピリジンの製造

25 窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 1.39 mL のテトラヒドロフラン 20

m l 溶液を -78°C に冷却後、 2.66 M のn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液
3.8 ml を滴下した。反応液を 0°C まで昇温、5分間攪拌した後、再び -78°C
度にまで冷却し、5-ブロモ2-フルオロピリジン1.74 g のテトラハイド
5 シルベンゼンスルホンアジド2.34 g のテトラハイドロフラン5.0 ml 溶液
を加え攪拌、反応液を -60°C まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成
物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝
80：20）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として1.70 g 得
10 た。

2) 1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物1.70 g のトルエン3.0 ml 溶液にトリブチル（1-
プロピニル）チン2.20 g を加え 120°C にて終夜攪拌した。得られた溶液を
15 室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エ
チル＝90：10）にて精製して表題化合物を1-(5-ブロモ-2-フルオロ
ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,
2, 3] トリアゾールとの混合物として670 mg 得た。

3) 4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-
20 (5-ブロモ-2-フルオロピリジン-4-イル)-5-メチル-1H-[1,
2, 3] トリアゾールの製造

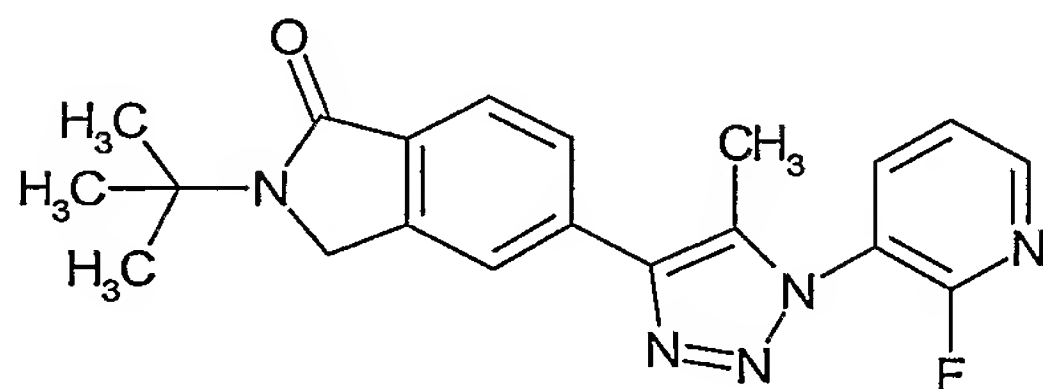
上記2) で得られたスズ試薬の混合物と実施例36で得られたハライドを用い実
施例67と同様にして表題化合物を4-(2-イソプロピル-1-オキソイソ
インドリン-5-イル)-1-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イ
25 ル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールとの混合物として6.0
mg 得た。

上記で得られた化合物の混合物2.5 mg をメタノールに溶解し、10%パラジ
ウム-炭素2.5 mg を加え、室温にて20分攪拌した。触媒をろ取したのち溶
媒を留去、残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精

製し表題化合物 0.68 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.67 (3H, s), 4.47 (2H, s), 4.72 (1H, sept, $J=6.8$ Hz), 7.49–7.56 (1H, m), 7.73–7.80 (1H, m), 7.93–7.99 (2H, m), 8.47–8.51 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 71)



10 4-(2-tert-butyl-1-oxoisindolin-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

1) 5-bromo-2-tert-butyl-1-oxoisindolin-5-ylの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに tert-ブチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (9H, s), 4.43 (2H, s), 7.55–7.63 (3H, m)

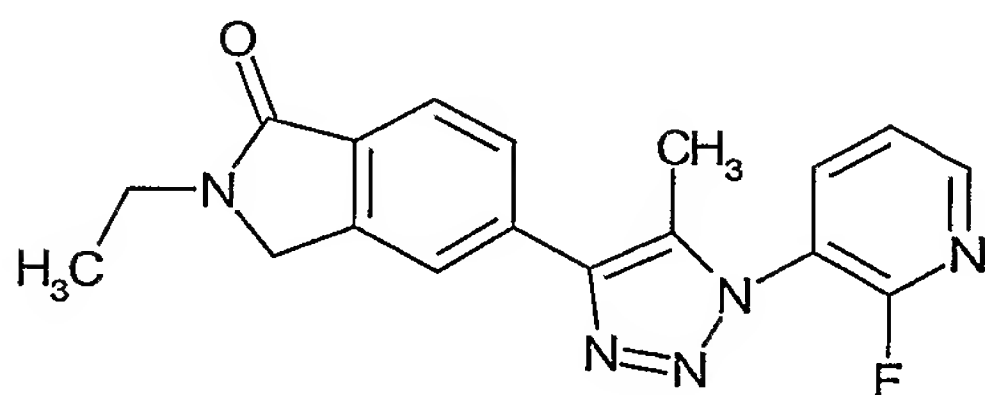
ESI-MS Found: m/z 268.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$,

20 2) 4-(2-tert-butyl-1-oxoisindolin-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazoleの製造

実施例 49-2 で用いた 5-bromo-2-cyclopropyl-1-oxoisindolin-5-yl の代わりに上記 1) で得られた 5-bromo-2-tert-butyl-1-oxoisindolin-5-yl を用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 2.49 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 7.48–7.52 (1H, m), 7.78–7.80 (1H, m), 7.89–7.91 (1H, m), 7.93 (1H, s), 8.05–8.11 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 72)



4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フル
10 オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-エチル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにエチルアミンを用いるほかは実施例 50-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.66 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.36 (2H, s), 7.58–7.61 (2H, m), 7.69–7.71 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 240.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フル
20 フロロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

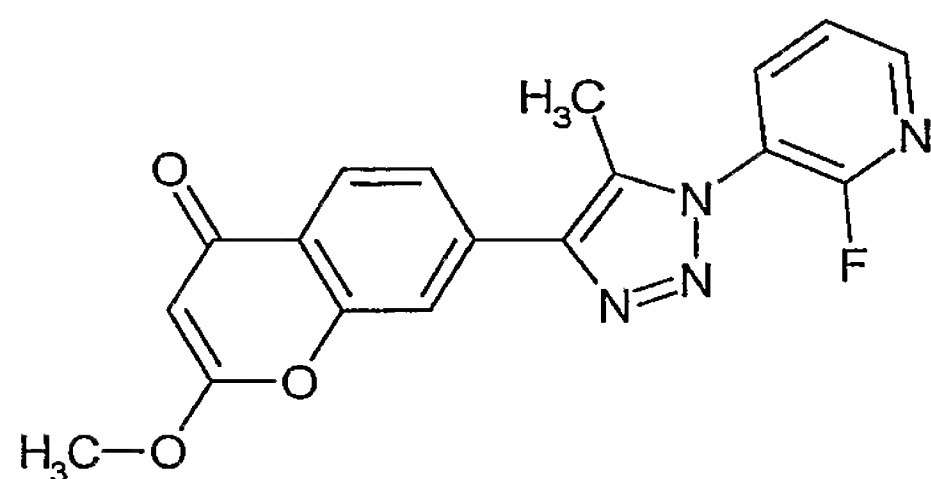
実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-エチル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.51 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.72 (2H, q, $J=7.$

2 H z), 4.48 (2 H, s), 7.49–7.52 (1 H, m), 7.80–7.83 (1 H, m), 7.84–7.96 (1 H, m), 7.98 (1 H, s), 8.06–8.11 (1 H, m), 8.45–8.47 (1 H, m)

ESI-MS Found: m/z 338.2 [M+H]⁺

5 (実施例 73)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 7-ヒドロキシ-2-メトキシ-4H-クロメン-4-オンの製造

- 10 窒素雰囲気下、2,7-ジメトキシ-4H-クロメン-4-オン 103 mg のトルエン 5 ml 溶液に三塩化アルミニウム 170 mg を加えた後、90度にて4時間攪拌した。反応液に水を加えた後、析出してきた白色固体を濾取し分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）にて分離精製し表題化合物 62 mg を白色固体として得た。

- 15 ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 4.02 (3 H, s), 5.58 (1 H, s), 6.81 (1 H, d, J=2.0 Hz), 6.90 (1 H, dd, J=2.3, 8.8 Hz), 7.91 (1 H, d, J=8.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 193.0 [M+H]⁺

2) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-2-メトキシ-4H-クロメン-4-オンの製造

- 20 窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 62 mg のピリジン 2 ml 溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物 0.11 ml を0度にて加えた後、室温にて20分間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
- 25 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）に

て分離精製し表題化合物 18 mg を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z 325.0 [M+H]⁺

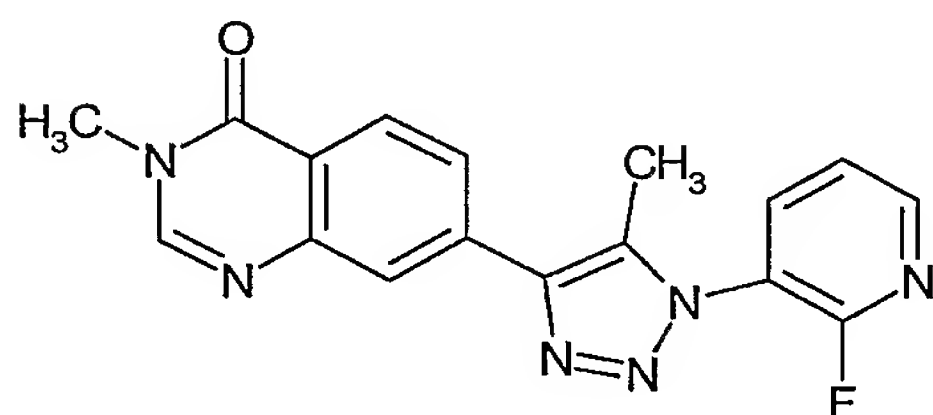
3) 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メトキシ - 4 - オキソ - 4 H - クロメン - 7 - イル) - 5 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] トリア

5 ゾールの製造

上記 2) で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾールを用い、実施例 67 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.54 (3H, d, J = 2.0 Hz), 4.02 (3H, s), 5.66 (1H, s), 7.49 - 7.54 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.06 - 8.13 (1H, m), 8.28 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.48 (1H, d, J = 4.8 Hz)

15 E S I - M S F o u n d : m / z 353.1 [M+H]⁺
(実施例 74)



1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン - 7 - イル) - 5 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] ト

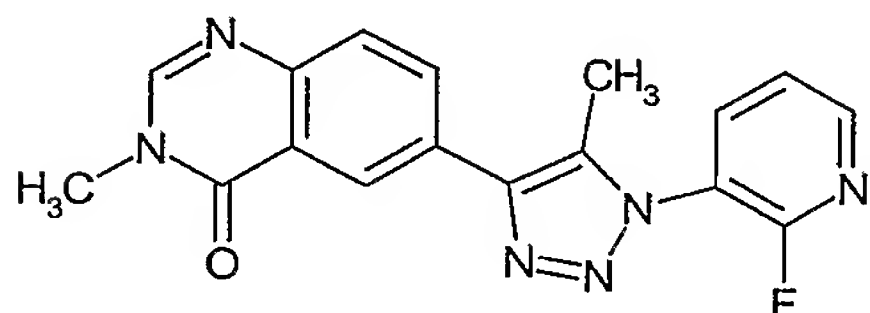
20 リアゾール

実施例 69 で用いた 6 - ブロモ - 3 - ベンジル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリンの代わりに 7 - ブロモ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロキナゾリン 101 mg を用いるほかは実施例 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 16.7 mg を無色固体として得た。

^1H NMR (300MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 3.64 (3H, s), 7.49–7.53 (1H, m), 8.05–8.13 (4H, m), 8.42–8.48 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5 (実施例75)



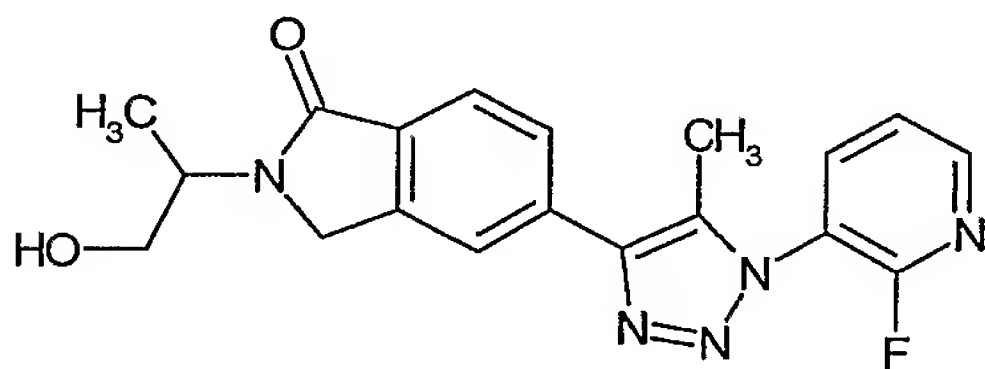
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

10 実施例69で用いた6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに6-ブロモ-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン109mgを用いるほかは実施例69と同様の方法により反応を行い、表題化合物21.0mgを無色色固体として得た。

15 ^1H NMR (300MHz、 CDCl_3) δ : 2.56 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.64 (3H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.06–8.12 (2H, m), 8.36–8.48 (2H, m), 8.59 (1H, d, $J=1.7$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 337.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例76)



20

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル]-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソ-

イソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-ヒドロキシ-1-メチル-エチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 3.72-3.76 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.35-4.50 (3H, m), 7.58-7.61 (2H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 270.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

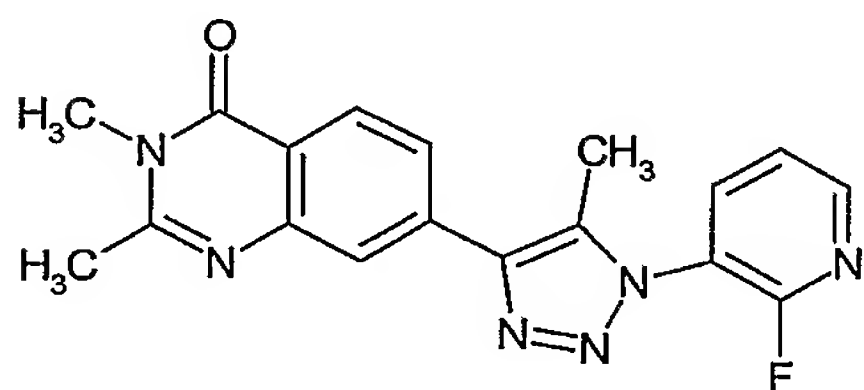
- 10 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-[2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル]-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 15 実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル)-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 1.63 (1H, br), 2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.77-3.82 (1H, m), 3.90-3.93 (1H, m), 4.42-4.48 (1H, m), 4.47-4.61 (2H, m), 7.49-7.52 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.97 (1H, s), 8.07-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 368.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 (実施例 77)



1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル - (2, 3-ジメチル - 4-オキソ - 3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 5-メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール

1) N-メチル - 2-アミノ - 4-ブロモベンズアミドの製造

5 7-ブロモ - 1H-ベンゾ [1, 3] オキサジン-2, 4-ジオン 6. 28 g に 2. 0 Mメチルアミン-メタノール溶液 30 mL を加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧留去し、表題化合物 6. 57 g を得た。

2) 7-ブロモ - 2, 3-ジメチル - 4-オキソ - 3, 4-ジヒドロキナゾリンの製造

10 N-メチル - 2-アミノ - 4-ブロモベンズアミド 979 mg に無水酢酸 5 mL を加え、7 時間加熱還流した。過剰の試薬を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 4/1）にて分離精製し表題化合物 618 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2. 61 (3H, s), 3. 61 (3H, s), 7. 51-8. 11 (3H, m)

ESI-MS Found: m/z 254. 9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

3) 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル - (2, 3-ジメチル - 4-オキソ - 3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) - 5-メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

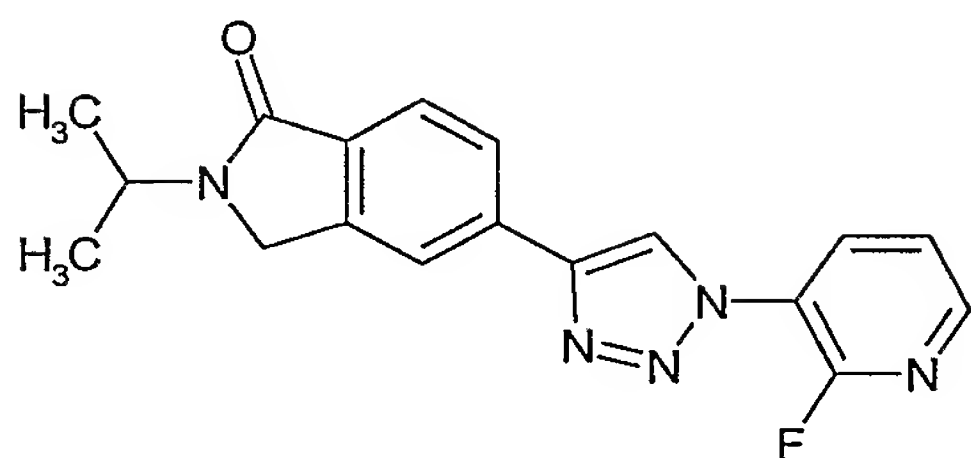
製造法 69 で用いた 6-ブロモ - 3-ベンジル - 4-オキソ - 3, 4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記 2) で得た化合物 41. 7 mg を用いるほかは製造法 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物 7. 6 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2. 55 (3H, d, $J=2. 1$ Hz), 2. 66 (3H, s), 3. 66 (3H, s), 7. 48-7. 53 (1H, m), 7. 93 (1H, d, $J=1. 4$ Hz), 8. 03-8. 12

(2 H, m) , 8. 3 8 (1 H, d, J = 8. 2 H z) , 8. 4 5 – 8. 4 7
(1 H, m)

ESI-MS Found : m/z 351. 0 [M+H]

(実施例 7.8)



5

4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-1H-1,2,3-triazole

実施例 3.6 で得られたハライドと参考例 2 で得られたスズ試薬 1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-tributylstannyl-1H-1,2,3-triazole を用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

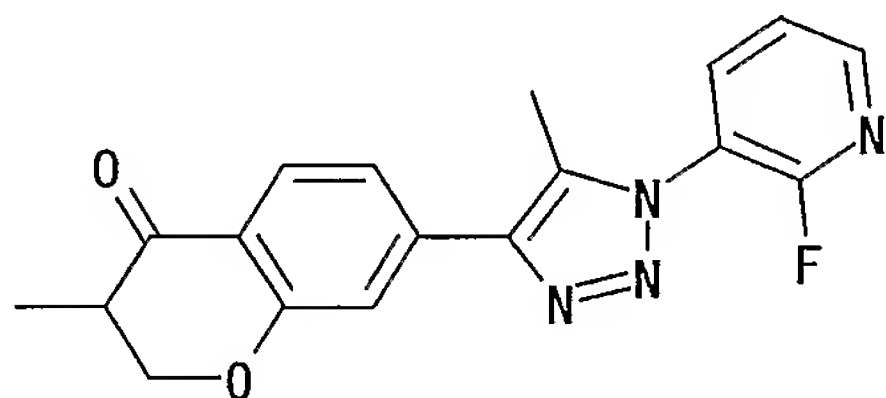
10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1. 3 3 (6 H, d, J = 6. 8 Hz) , 4. 4 3 (2 H, s) , 4. 7 1 (1 H, sept, J = 6. 8 Hz) , 7. 4 7 – 7. 5 1 (1 H, m) , 7. 9 4 (2 H, d, J = 1. 0 Hz) , 8. 1 3 (1 H, d, J = 1. 0 Hz) , 8. 3 3 – 8. 3 6 (1 H, m) , 8. 4 9 (1 H, d, J = 2. 7 Hz) , 8. 5 7 – 8. 6 2 (1 H, m)

15

ESI-MS Found : m/z 338. 1 [M+H] +

(実施例 7.9)



20

1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(3-methyl-4-oxo-2,3,4-tetrahydrochroman-7-yl)-1H-1,2,3-triazole

1) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3-メチルクロマン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、7-ヒドロキシ-3-メチルクロマン-4-オン70mgのピリジン1ml溶液に、トリフルオロメチルスルホン酸無水物0.13mlを0度にて加えた後、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

- 5 溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝10／1）にて分離精製し表題化合物92mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.24 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.80–2.96 (1H, m), 4.21 (1H, t, $J=11.4$ Hz), 4.58 (1H, dd, $J=5.4, 11.4$ Hz), 6.90–6.

- 10 96 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.2$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 311.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3SR)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

- 15 上記1)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

- $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.87–2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J=5.0, 11.4$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.46–7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.04–8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.6, 4.4$ Hz)

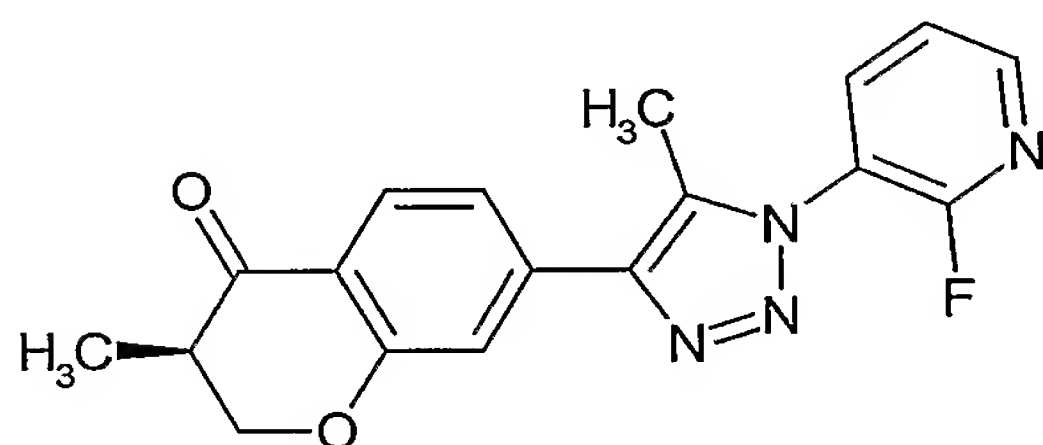
- 25 ESI-MS Found: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例80)

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3R*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール及び1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S*)-メチル-

4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

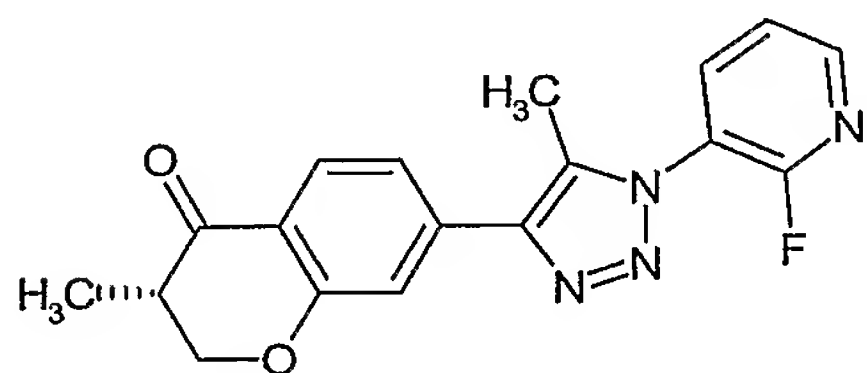
実施例 79 で得た 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK-A D カラム; 0.1% ジエチルアミン、ヘキサン/イソプロピルアルコール=800/200) にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の (3R*) 体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の (3S*) 体と称する化合物を共に白色固体として得た。



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3R*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.87-2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, $J=11.2, 22.4$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J=5.0, 11.4$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.46-7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.04-8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.6, 3.2, 4.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

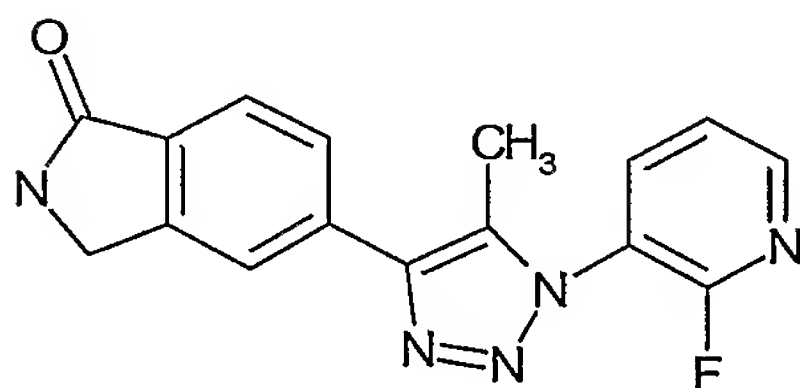


1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-((3S*)-メチル-4-オキソクロマン-7-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (3H, d, $J=7.2$ Hz), 2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.87–2.97 (1H, m), 4.22 (1H, t, $J=11.2, 22.4$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J=5.0, 11.4$ Hz), 7.42 (1H, s), 7.46–7.55 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.04–8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.6, 3.2, 4.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 339.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 81)



10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソ-1H-インドル
ジン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソ-1H-インドル
ジンの製造

窒素雰囲気下、5-ブロモ-1-オキソ-1H-インドル 70 mg をテトラヒ
 15 ドロフラン 2 ml に溶解し、0 度に冷却後、N,N-ジメチルアミノピリジン 4
 mg とジtert-ブチルジカーボネート 144 mg を加え室温で 30 分間攪拌
 した。反応液にメタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え酢酸エ
 チルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥
 した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢
 20 酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し表題化合物 51.2 mg を白色固
 体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.62–7.65 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

25 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-tert-ブトキシ
カルボニル-1-オキソ-1H-インドルジン-5-イル)-5-メチル-1H-

[1, 2, 3] トリアゾールの製造

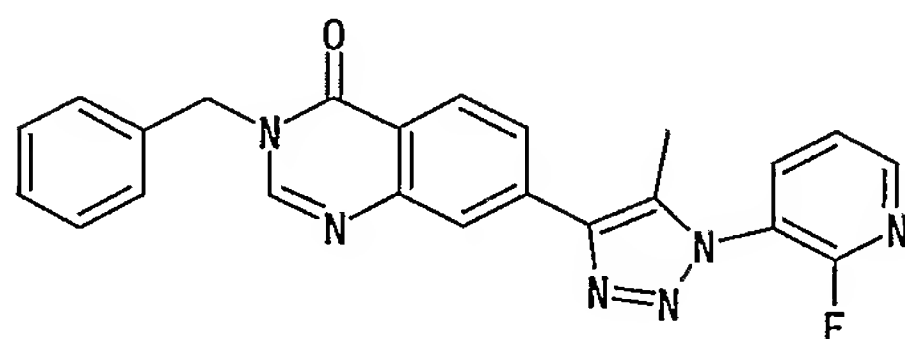
実施例 5 で用いた 6-ブロモキノリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 5 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

5 3) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(1-オキソイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記 2) より得られた 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 25 mg を
 10 5%トリフルオロ酢酸クロロホルム溶液 1.0 ml に溶解し、室温で 10 分間攪拌した。反応液に水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール=50/1）にて分離精製し表題化合物 4.1 mg を白色固体として得
 15 た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.49 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 4.56 (2H, s), 7.65-7.68 (1H, m), 7.96-7.98 (2H, m), 8.04 (1H, br), 8.25-8.30 (1H, m), 8.52-8.53 (1H, m)

20 ESI-MS Found: m/z 310.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 (実施例 82)



4-(3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-{1, 2, 3}

25 トリアゾール

1) N-ペンジル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミドの製造

実施例 79-1 で用いたメチルアミンの代わりにベンジルアミンを用いるほかは

実施例 79-4 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

2) 3-ベンジル-7-ブロモ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの製造

N-ベンジル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミド 1.85 g にギ酸 10 mL
5 を加え、2 時間加熱還流した。過剰の試薬を減圧留去したのち飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝7／3）にて分離精製し表題化合物 821 mg を無色固体として得た。

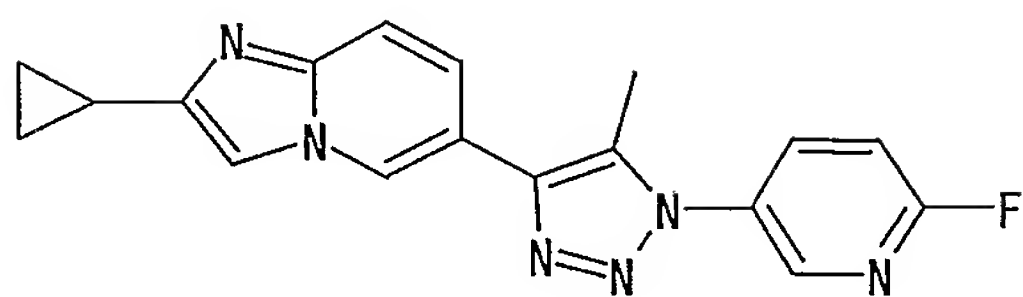
10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 5.18 (2H, s), 3.61 (3H, s), 7.7.34 (5H, s), 7.59-7.63 (1H, m), 7.87 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.6$ Hz)

3) 4-(3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 69 で用いた 6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記 2) で得た 3-ベンジル-7-ブロモ-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリンを用いるほかは実施例 69 と同様の方法により反応
20 を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J=1.9$ Hz), 5.24 (2H, s), 7.33-7.41 (5H, m), 7.50 (1H, dd, $J=5.0, 7.6$ Hz), 8.05-8.12 (3H, m), 8.15 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.45-8.48 (1H, m)
25

ESI-MS Found: m/z 337.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 83)

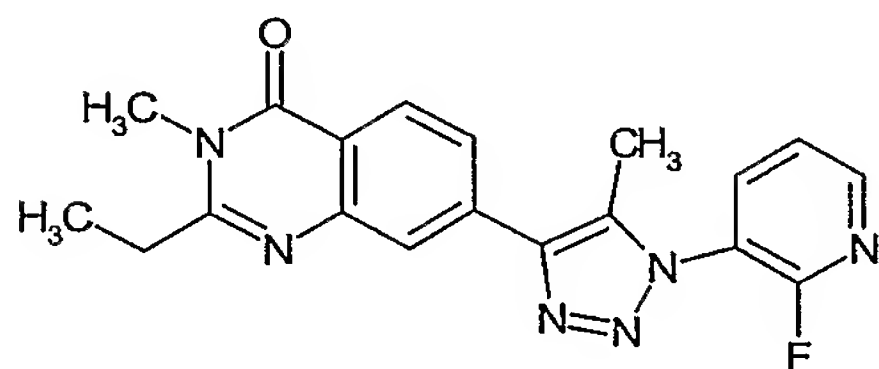


1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-4-(2-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例 48 で得られたハライドと参考例 3 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88–0.98 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.94–3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.25–7.33 (2H, m), 7.49–7.54 (2H, m), 7.76–7.80 (1H, m), 7.92–7.96 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 349.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 84)



- 15 4-(3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 7-ブロモ-2-エチル-3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの製造

- 20 N-メチル-2-アミノ-4-ブロモベンズアミド 7.96 mg の N-メチル-2-ピロジリノン溶液 1 mL にオルトプロピオン酸エチル 1.5 mL および酢酸 30 μL を加え、100 度にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1）にて分離精製し表題化合物 653mg を無色固体として得た。

2) 4-（3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-7-イル）-1-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-メチル-1

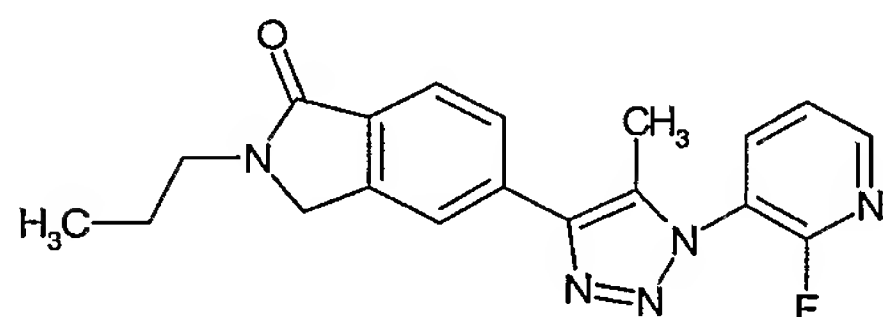
5 H-[1,2,3] トリアゾールの製造

実施例 69 で用いた 6-ブロモ-3-ベンジル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリンの代わりに上記 1) で得た化合物を用いるほかは実施例 69 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を無色色固体として得た。

¹HNMR (300MHz、CDCl₃) δ : 1.43 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.56 (3H, d, J=2.2 Hz), 2.90 (2H, q, J=7.4 Hz), 3.66 (3H, s), 7.248-7.52 (1H, m), 7.98-8.13 (3H, m), 8.37 (1H, d, J=8.3 Hz), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 365.0 [M+H]⁺

15 (実施例 85)



1-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-メチル-4-（2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル）-1H-[1,2,3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソイソインドリンの製造

20 窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル 300mg をトルエンに溶解し、プロピルアミン 0.2ml とトリエチルアミン 0.1ml を加え、1時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物 289mg を白色固体として得た。

25 ¹HNMR (400MHz、CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.66-1.71 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=7.6 Hz)

z), 4.35 (2H, s), 7.58–7.60 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.8 Hz)

ESI-MS Found: m/z 254.2 [M+H]⁺

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-プロピ

5 ル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

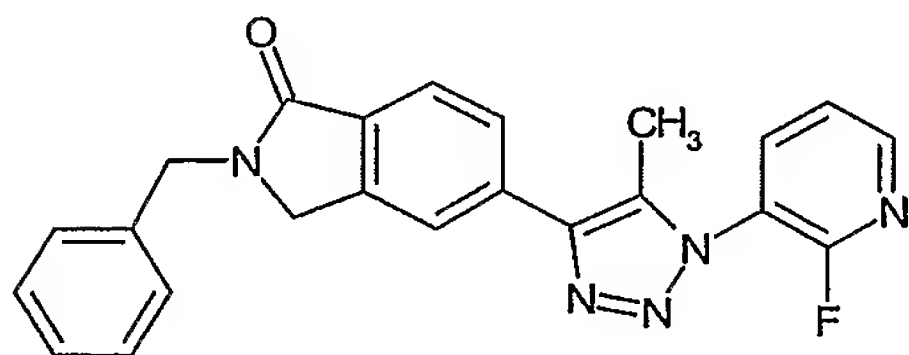
窒素雰囲気下、上記1) で得られた5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソ-イソインドリン480mgと参考例1で製造した1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-トリ-n-ブチルスズ-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール300mgをN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム73mgを加え、115℃で加熱し、3時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=2/1）にて分離精製し、表題化合物128mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 0.99 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.71–1.78 (2H, m), 2.51 (3H, d, J = 2.1 Hz), 3.62 (2H, dd, J = 7.2, 7.6 Hz), 4.47 (2H, s), 7.49–7.52 (1H, m), 7.81–8.82 (1H, m), 7.92–7.98 (2H, m), 8.06–8.11 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 352.3 [M+H]⁺

(実施例86)

25



4-(2-ベンジル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フ

ルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-ベンジル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにベンジルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.24 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.26-7.36 (5H, m), 7.54 (1H, s), 7.59-7.62 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 302.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

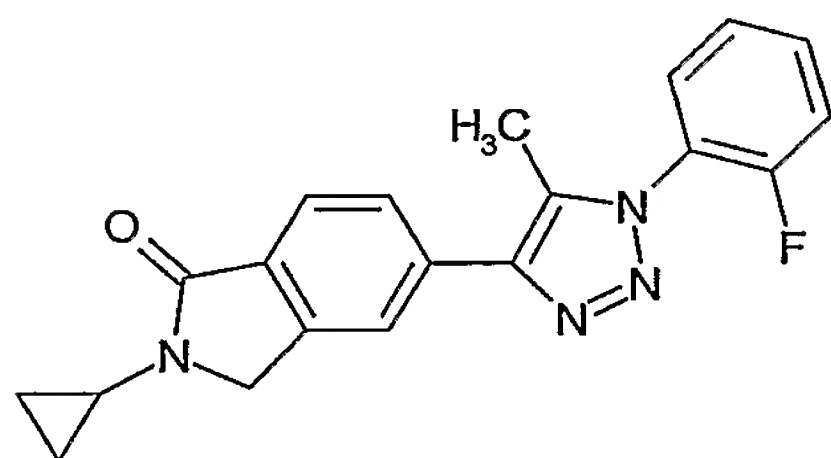
10 2) 4-(2-ベンジル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-ベンジル-1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、
15 表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (3H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 4.36 (2H, s), 4.84 (2H, s), 7.28-7.38 (5H, m), 7.48-7.51 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, s), 8.01 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.06-8.10 (1H, m), 8.45-8.46 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 400.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 87)



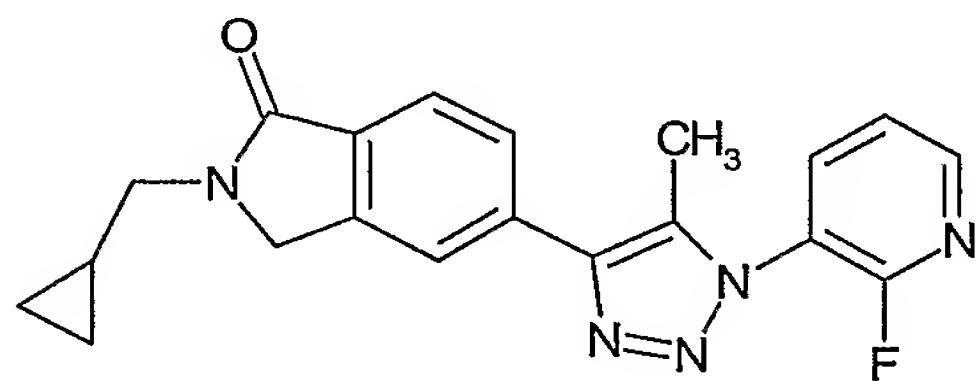
25 4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ

アゾール

実施例 49-1 で得られた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンと参考例 4 の化合物 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールを用い実施例 20 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.98 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.94-3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.76-7.80 (1H, m), 7.92-7.96 (2H, m)

10 ESI-MS Found: m/z 349.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 88)



4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]

15 トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-シクロプロピルメチル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-シクロプロピルメチルアミンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.31-0.56 (2H, m), 0.56-0.60 (2H, m), 0.99-1.08 (1H, m), 3.47 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.47 (2H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

25 ESI-MS Found: m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

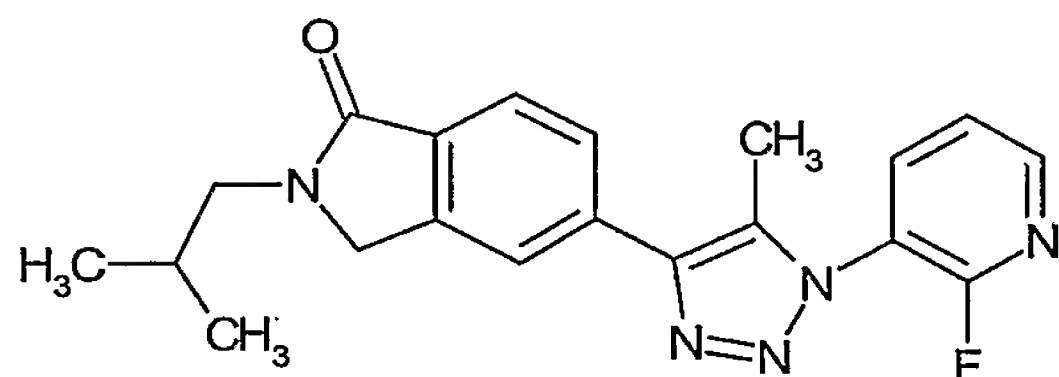
2) 4-(2-シクロプロピルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)

ル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソイン
 ドリンの代わりに上記 1) で得た 5-ブロモ-2-シクロプロピルメチル-1-
 5 オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応
 を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.35-0.38 (2H, m),
 0.59-0.63 (2H, m), 1.04-1.14 (1H, m), 2.51
 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.53 (2H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 4.
 10 59 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.81-7.83 (1
 H, m), 7.95-7.99 (2H, m), 8.07-8.11 (1H, m),
 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 364.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 (実施例 89)



15

4 - (2-イソブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1 - (2-
 フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾー
 ル

1) 5-ブロモ-2-イソブチル-1-オキソイソインドリンの製造

20 実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 2-イソブチルアミン
 を用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得
 た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.95 (6H, d, $J=6.4$
 Hz), 2.01-2.08 (1H, m), 3.41 (2H, d, $J=7.6\text{ Hz}$)
 25 z), 4.36 (2H, s), 7.58-7.60 (2H, m), 7.70-7.
 72 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 268.2 $[M+H]^+$

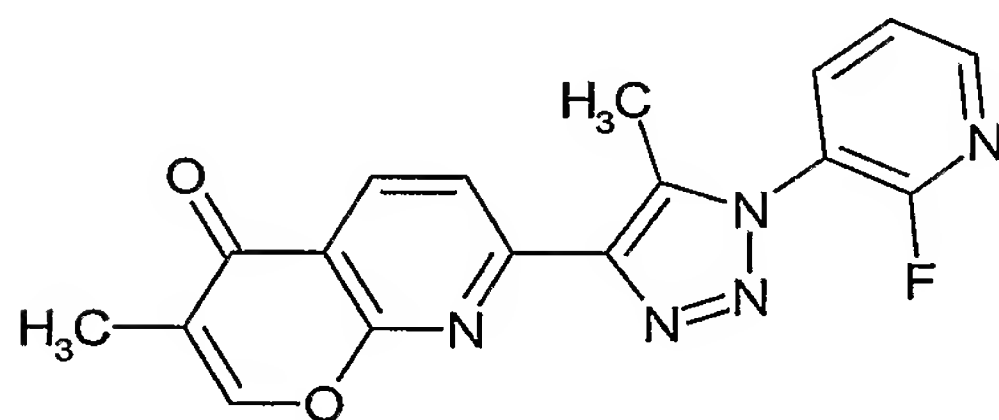
2) 4-(2-イソブチル 1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 5 実施例 49-2 で用いた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンの代わりに上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-イソブチル 1-オキソイソインドリンを用いるほかは実施例 49-2 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.04-2.13 (1H, m), 2.51 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 3.46-3.48 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.48-7.52 (1H, m), 7.80-7.82 (1H, m), 7.95-7.98 (2H, m), 8.06-8.11 (1H, m), 8.45-8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 366.3 $[M+H]^+$

15 (実施例 90)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチル-4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

20 1) 1-(2, 6-ジメトキシ-3-ピリジル) プロパン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、N, N'-ジメチル-エタン-1, 2-ジアミン 0.6 ml のトルエン 26 ml 溶液に、トリエチルアルミニウム 15% ヘキサン溶液を 0 度にて滴下した後、室温にて 1 時間攪拌し、2, 6-ジメトキシニコチン酸シッドメチルエステル 1 g のトルエン 5 ml 溶液を室温にて滴下した後、130 度 1 時間攪拌した。反応液を氷冷下まで冷却後、1 M 塩酸を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧

留去することにより表題化合物 156 mg を得た。

ESI-MS Found : m/z 196.1 [M+H]⁺

2) 3-メチルー7-メトキシ-8-アザ4H-クロメン-4-オンの製造

- 窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 150 mg のトルエン 5 ml 溶液に三塩化
 5 アルミニウム 261 mg を加えた後、90度にて3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。窒素雰囲気下、得られた残渣 3
 7 mg のボロントリフルオリドエチルエーテルコンプレックス 0.1 ml 溶液にジメチルホルムアミド 0.3 ml を0度にて滴下した後、0度にて15分間攪拌
 10 した。反応液に、五塩化リン 68 mg とジメチルホルムアミド 1.6 ml の混合溶液を0度にて滴下した後、室温にて3時間攪拌した。反応液に塩酸メタノール溶液を加えた後、70度にて20分間攪拌した。メタノールを減圧留去後、水を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナ
 15 トリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物 26 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.03 (3H, d, J = 1.2 Hz), 4.05 (3H, s), 6.83 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.44 (1H, d, J = 8.4 Hz)

20 ESI-MS Found : m/z 192.1 [M+H]⁺

3) 7-(トリフルオロメチル)スルホニロキシ-3-メチルー8-アザ4H-クロメン-4-オンの製造

- 窒素雰囲気下、上記 2) で得た化合物 26 mg のトルエン 2 ml 溶液に三塩化アルミニウム 75 mg を加えた後、90度にて8時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
 25 ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝9／1）にて分離精製し表題化合物 11 mg を白色固体として得た。

ESI-MS Found : m/z 378.0 [M+H]⁺

4) 7-(トリフルオロメチル)スルホニロキシ-3-メチルー8-アザ4

H-クロメン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3) で得た化合物 7 mg のジクロロメタン 1 ml 溶液に、
 4-メチル-2, 6-ジターシャルブチルピリジン 0. 01 ml、トリフルオロ
 5 メチルスルホン酸無水物 0. 015 ml を 0 度にて順次加えた後、室温にて 1 時
 間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を
 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
 残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1) にて分
 離精製し表題化合物 10 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2. 07 (3H, d, $J=1. 2$
 10 Hz), 7. 26 (1H, d, $J=8. 4$ Hz), 7. 90 (1H, d, $J=1. 2$
 Hz), 8. 79 (1H, d, $J=8. 4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 310. 0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

5) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(3-メチ
ル-4-オキソ-4H-ピラノ[2, 3-b]ピリジン-7-イル)-1H-

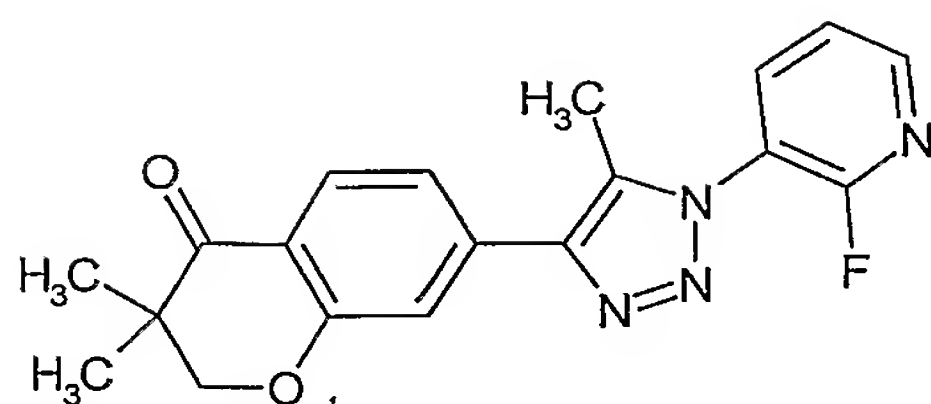
[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記4) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオ
 ロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,
 2, 3] トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結
 果、表題化合物を白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 26 (3H, d, $J=7. 2$
 Hz), 2. 50 (3H, d, $J=2. 0$ Hz), 2. 87-2. 97 (1H,
 m), 4. 22 (1H, t, $J=11. 2$ Hz), 4. 57 (1H, dd, $J=$
 5. 0, 11. 4 Hz), 7. 42 (1H, s), 7. 46-7. 55 (2H,
 m), 8. 01 (1H, d, $J=8. 0$ Hz), 8. 04-8. 13 (1H,
 25 m), 8. 46 (1H, dt, $J=1. 6, 4. 4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 338. 2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例91)



4-(3,3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル)-1-(2-フル
オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 3,3-ジメチル-7-メトキシクロマン-4-オンの製造

- 5 窒素雰囲気下、3-メチル-7-メトキシクロマン-4-オン 240 mg のテト
ラヒドロフラン 10 ml 溶液にヨウ化メチル 0.4 ml を加えた後、水素化カリウ
ムを 100 mg 加え室温にて 3 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホル
ムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサ
ン/酢酸エチル=5/1）にて分離精製し表題化合物 145 mg を白色固体として
10 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J=0.8$ Hz), 3.84 (3H, d, $J=0.8$ Hz), 4.14 (2H, s), 6.40 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 6.57–6.62 (1H, m), 7.84 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 207.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1) 7-ヒドロキシ-3,3-ジメチルクロマン-4-オンの製造

- 窒素雰囲気下、上記 1) で得た化合物 67 mg のトルエン 3 ml 溶液に三塩化アル
ミニウム 110 mg を加えた後、90 度にて 2 時間攪拌した。反応液に水を加
えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫
酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグ
ラフィー（クロロホルム/メタノール=9/1）にて分離精製し表題化合物 50
mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.20 (6H, s), 4.13 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

E S I - M S F o u n d : m / z 193.1 [M+H] +

3) 7-((トリフルオロメチル)スルホニロキシ)-3,3-ジメチルクロマ
ン-4-オンの製造

窒素雰囲気下、上記3)で得た化合物50mgのジクロロメタン2ml溶液に、
5 4-メチルー2,6-ジターシャルブチルピリジン0.06ml、トリフルオロ
メチルスルホン酸無水物0.05mlを0度にて順次加えた後、室温にて2時間
攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽
和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残
10 渣を分取用薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離
精製し表題化合物40mgを白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.22 (6H, s), 4.21
(2H, s), 6.90-6.97 (2H, m), 8.00 (1H, dd, J=
0.4, 8.4Hz)

E S I - M S F o u n d : m / z 325.0 [M+H] +

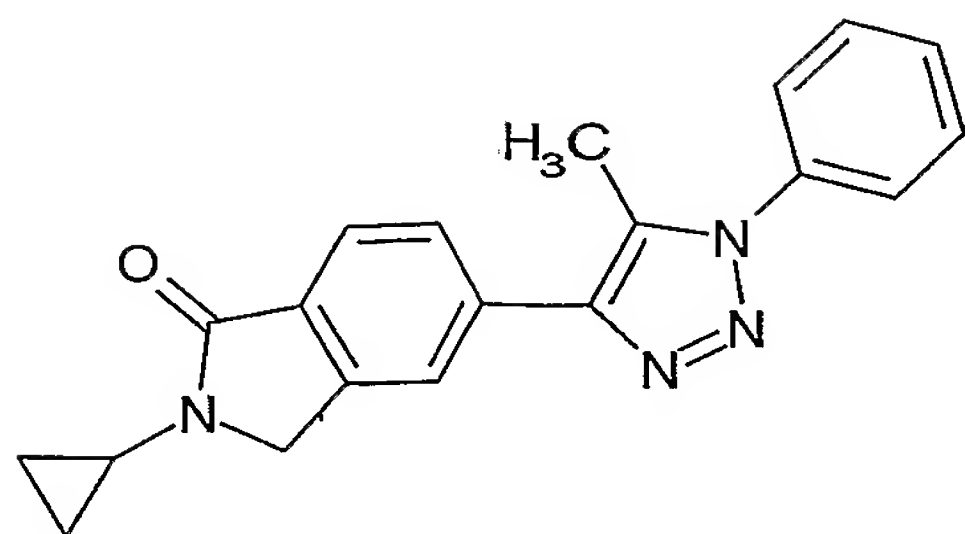
15 4) 4-(3,3-ジメチルー4-オキソクロマン-7-イル)-1-(2-
フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾー
ルの製造

上記3)で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオ
ロピリジン-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,
20 2,3]トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結
果、表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.25 (6H, s), 2.50
(3H, d, J=2.0Hz), 4.21 (2H, s), 7.42 (1H, d,
J=1.6Hz), 7.47-7.54 (2H, m), 8.03 (1H, d, J
25 =8.0Hz), 8.05-8.11 (1H, m), 8.43-8.49 (1H,
m)

E S I - M S F o u n d : m / z 353.1 [M+H] +

(実施例92)

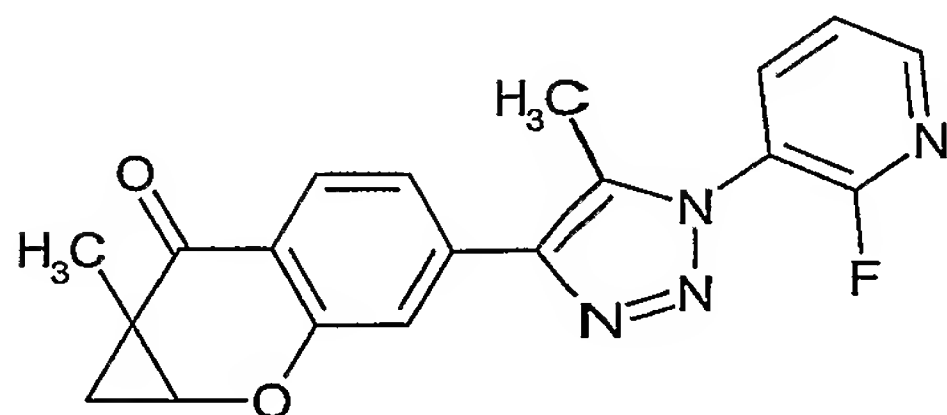


4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 49-1 で得られた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリンと参考例 5 の化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 20 と同様の方法で表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 0.89-0.98 (4H, m), 2.53 (3H, s), 2.93-3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.50-7.62 (5H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.91-7.97 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 331.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 93)



15 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(1a-メチル-2-オキソ-1,1a,2,7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロパ[b]ナフタレン-5-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

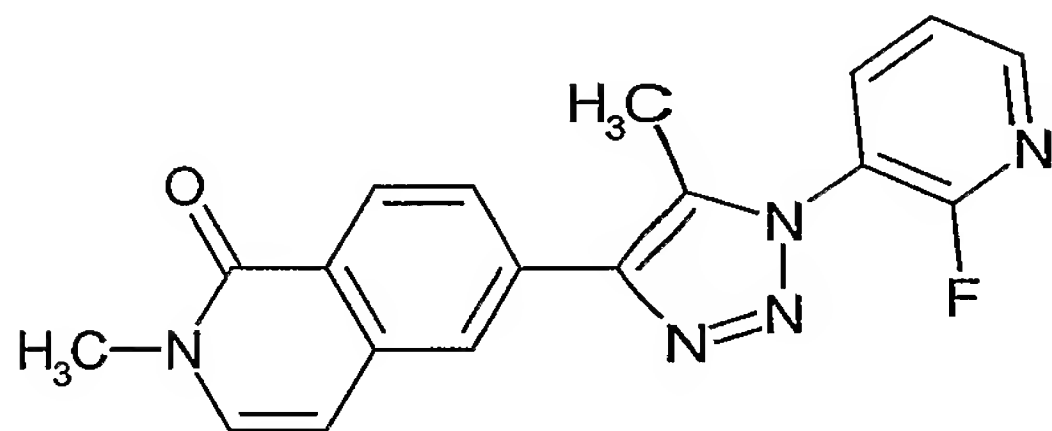
窒素雰囲気下、水素化ナトリウム 3mg とトリメチルスルホニウムアイオダイド 13mg の混合物にジメチルスルホンアミド 3ml を加え室温にて 20 分間
20 攪拌後、4-(3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 20mg のジメチルスルホンアミド 3ml 溶液を加え室温にて 2 時間攪

拌後、50度にて1時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出し、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物13mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) 1.34–1.54 (2H, m), 1.40 (3H, s), 2.48 (3H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 4.44 (1H, dd, $J=4.0, 5.2\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 7.47–7.53 (2H, m), 8.01 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.03–8.10 (1H, m), 8.46 (1H, dt, $J=1.0, 4.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例94)



4-(2-メチルー1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-メチルイソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン100mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に0度にて60%水素化ナトリウム18mgを加え30分間攪拌後、ヨウ化メチル0.03mlを0度にて加え室温にて2時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝3／1）にて分離精製し表題化合物24mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.59 (3H, s), 6.39 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.

5 6 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 238.1 $[M+H]^+$

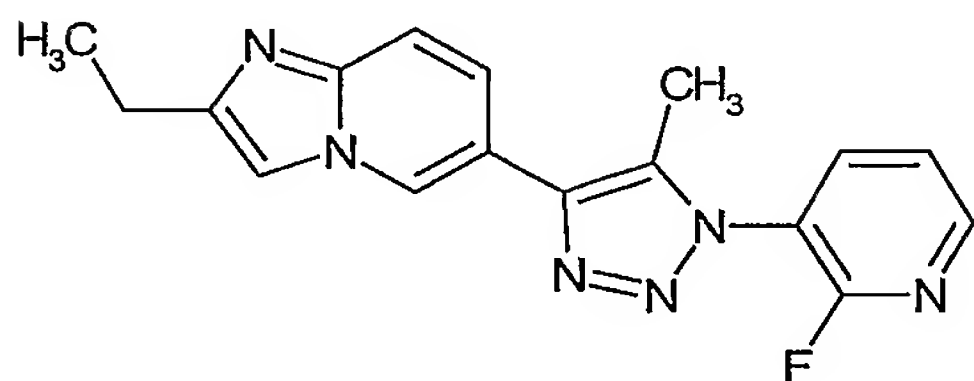
2) 4-(2-メチルー1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フル
 5 ロオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール
の製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオ
 ロピリジン-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,
 2, 3] トリアゾールを用い、実施例67と同様にカップリング反応を行った結
 10 果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.64 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.
 13 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.8
 9 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=1.6$
 15 Hz), 8.06-8.14 (1H, m), 8.45-8.49 (1H, m),
 8.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 323.3 $[M+H]^+$

(実施例95)



20 4-(2-エチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-
フルオロピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾー
ル

1) 6-ブロモ-2-エチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

1-ブロモ-2-ブタノン5.0 gをエタノール80 mlに溶かし、2-アミ
 25 ノ-5-ブロモピリジン5.71 gを加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷
 却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加

えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25）にて精製して表題化合物を白色固体として4.82 g得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.34 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.82 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J=1.9, 9.5$ Hz), 7.32 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.19 (1H, d, $J=1.9$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 225.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-エチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-

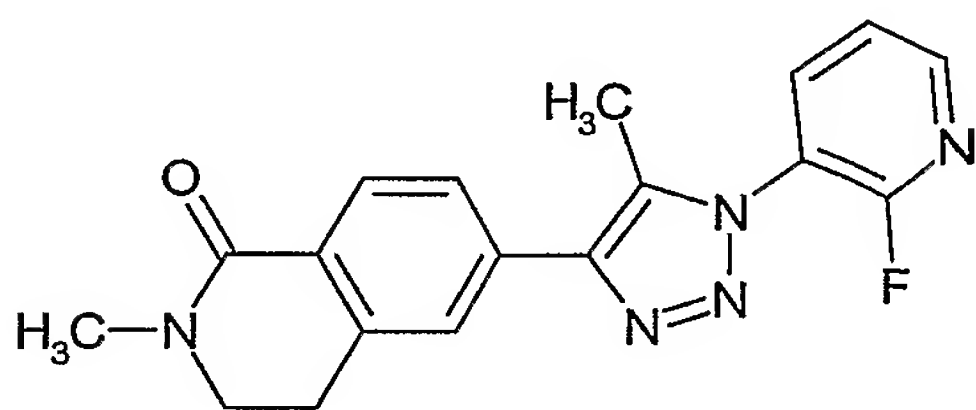
10 (2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール、を用い実施例1と同様にして表題化合物を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.48 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.87 (2H, dq, $J=0.76, 7.6$ Hz), 7.44 (1H, d, $J=0.73$ Hz), 7.48-7.54 (2H, m), 7.64 (1H, td, $J=0.7, 9.3$ Hz), 8.05-8.11 (1H, m), 8.45-8.48 (1H, m), 8.54-8.55 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 323.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例96)



4-(2-メチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-

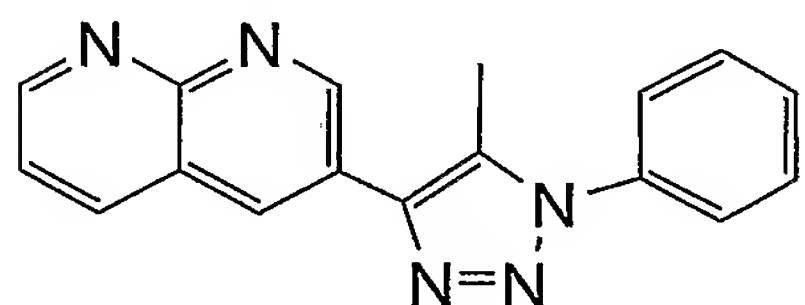
25 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]

トリアゾール

4- (2-メチル-1-オキソイソキノリン-6-イル) -1- (2-フルオ
ロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール 5 m
g のエタノール 10 ml 溶液にパラジウムカーボン 20 mg を加えた後、水素加
5 圧 4 気圧下にて水素添加を行った。8 時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減
圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し表題化合物 1 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.64 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.8
10 9 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.06-8.14 (1H, m), 8.45-8.49 (1H, m),
8.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 336.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 97)



([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-
[1, 2, 3] トリアゾール

1) (6-ブロモ- [1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-
メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

20 窒素雰囲気下、3, 6-ジブロモ- [1, 8] ナフチリジン 149 mg のジメチ
ルホルムアミド 1 mL 溶液に 5-メチル-1-フェニル-1H- [1, 2, 3]
トリアゾール 79 mg、酢酸ナトリウム 46 mg およびトランス-ジ- μ -アセ
タトビス [2- (ジ- o -トリルホスフィノ) ベンジル] ジパラジウム (II)
55 mg を加え、140 度にて 23 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリ
25 ウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、
無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロ
マトグラフィー (クロロホルム/メタノール=19/1) にて分離精製し表題化

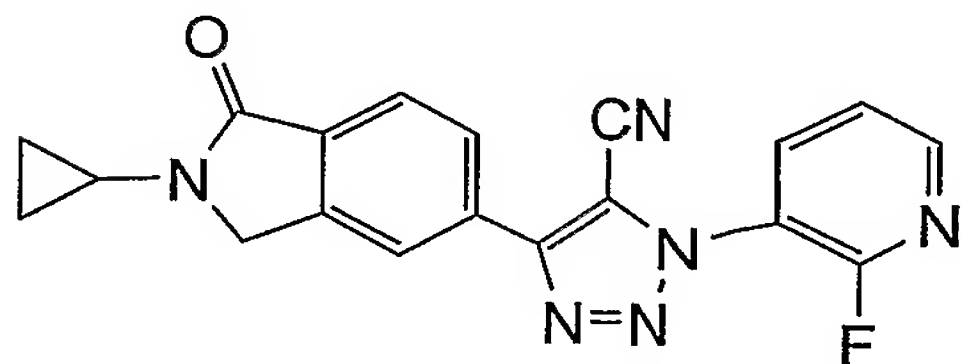
合物 8. 6 mg を無色色固体として得た。

2) ([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物 8. 6 mg にアルコール性水酸化カリウム溶液 1 mL およ
5 び触媒量の水酸化パラジウム-炭素を加え、水素雰囲気下 30 分間攪拌した。反
応液を濾過後、溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて分離精製し表題化合物 0. 52 mg を無色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2. 63 (3H, s), 7. 5
0-7. 60 (5H, m), 8. 20-8. 33 (2H, m), 8. 68 (1H,
10 d, $J=2. 7\text{ Hz}$), 9. 15-9. 19 (1H, m), 9. 57 (1H, d, $J=2. 5\text{ Hz}$)

ESI-MS Found : m/z 288. 1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 98)



15 5-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 2-イソプロピル-1-オキソ-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル [1, 3, 2] -ジオキソボラン-2-イル)-イソインドリンの製造

20 窒素雰囲気下、実施例 39 で得られた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン 1. 01 g、ビス (ピナコレート) ジボラン 1. 02 g、酢酸カリウム 1. 18 g、1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン 110 mg、[1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) -フェロセン] ジクロロパラジウム 163. 2 mg、の 1, 4-ジオキサン 15 mL 溶液を 90 度にて 8 時
25 間攪拌した。室温に冷却後、不溶物をセライトろ過し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 50 : 50) にて精製して表題化合物を白色固体として 1. 70 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85–0.94 (4H, m), 1.24 (6H, s), 1.27 (6H, s), 2.90–3.00 (1H, m), 4.30 (2H, s), 7.81–7.95 (3H, m)

2) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1

5 H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸エチルの製造

参考例 1-1 の化合物 3-アジド-2-フルオロピリジン 800 mg のトルエン 5 ml 溶液に 3-(トリメチルシリル) プロピン酸エチル 1.3 ml を加え 120 度にて 1 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/1) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 512 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.22–1.31 (3H, m), 4.09–4.14 (2H, m), 7.41–7.45 (1H, m), 7.97–8.01 (1H, m), 8.38–8.40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 309.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 3) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1
H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸の製造

上記 2) で得られた化合物 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1 H-[1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸エチル 512 mg をエタノール 10 ml に溶解し、0 度に冷却後、1 N 水酸化カリウム水溶液を 1.66 ml 滴下し室温で 4 時間攪拌した。1 M 塩酸で反応を停止させ、溶媒を減圧留去した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで逆抽出し、水層を 1 M 塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1.17 g を白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 0.42 (9H, s), 7.52–7.55 (1H, m), 8.12–8.17 (1H, m), 8.38–8.40 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 281.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

4) 3-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-トリメチルシラニル-1

H- [1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸アミドの製造

上記3) で得られた化合物 3- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-トリ
 メチルシラニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸 634 m
 g をテトラヒドロフラン 5 m l に溶解しトリエチルアミン 1. 0 m l を加えた後
 5 反応液を 0 度に冷却し、イソブチルクロロホルメート 927 m g のテトラヒドロ
 フラン溶液 5 m l を加え 30 分間攪拌した。さらに重炭酸アンモニウム 214 m
 g を加え室温で 5 時間攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エ
 チル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去
 した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=
 10 1/2) にて分離精製し表題化合物 435 m g を白色固体として得た。

5) 3- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-トリメチルシラニル-4-
カルボニトリル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記4) で得られた化合物 3- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-トリ
 メチルシラニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール-2-カルボン酸アミド 1
 15 70 m g をジクロロメタン 10 m l に溶解しトリフルオロ酢酸を 0. 11 m l 加
 え 5 分間攪拌した。さらに 2-クロロ-1, 3-ジメチル-2-イミダゾリニウ
 ムヘキサフルオロホスフェート 796 m g とトリエチルアミン 0. 8 m l を加え
 4 時間攪拌した。反応液に水を加え溶媒を減圧留去した。残渣を酢酸エチルで抽
 出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶
 20 媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エ
 チル=1/2) にて分離精製し表題化合物 79. 4 m g を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) δ : 0. 50 (9H, s), 7. 4
 9-7. 52 (1H, m), 8. 05-8. 10 (1H, m), 8. 48-8.
 50 (1H, m)

25 ESI-MS Found : m/z 262. 2 [M+H]⁺

6) 3- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-ヨード-4-カルボニトリ
ル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記5) で得られた化合物 3- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-トリ
 メチルシラニル-4-カルボニトリル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール 35

mg をテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解しシルバーテトラフルオロボレイト 52 mg とヨウ素 168 mg を加え室温で 10 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1）にて分離精製し表題化合物 31 mg を白色固体として得た。

7) 5-（2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル）-1-（2-フルオロピリジン-3-イル）-4-カルボニトリル-1H-[1,

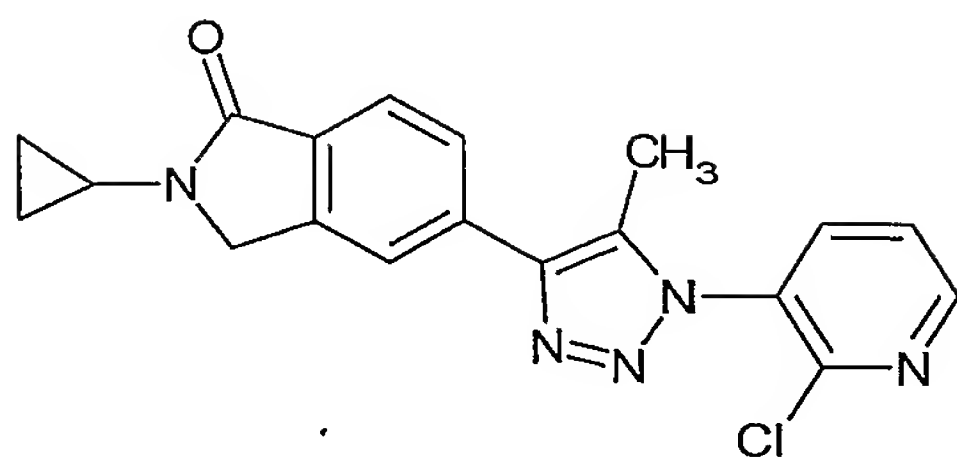
10 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記 1) で得られた化合物 2-イソプロピル-1-オキソ-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル[1, 3, 2]-ジオキソボラン-2-イル）-イソインドリン 35 mg と上記 6) で得られた化合物 3-（2-フルオロピリジン-3-イル）-5-ヨード-4-カルボニトリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 31 mg をジメチルホルムアミド 3.0 ml に溶解し、[1, 1-ビス（ジフェニルホスフィノ）-フェロセン] ジクロロパラジウム 27 mg を加え、80 度加熱下 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。濾液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／2）にて分離精製し表題化合物 0.74 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0.93-0.98 (4H, m), 2.99-3.00 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.54-7.57 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.14-8.16 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.4 Hz), 8.55 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 361.3 [M+H]⁺

(実施例 99)

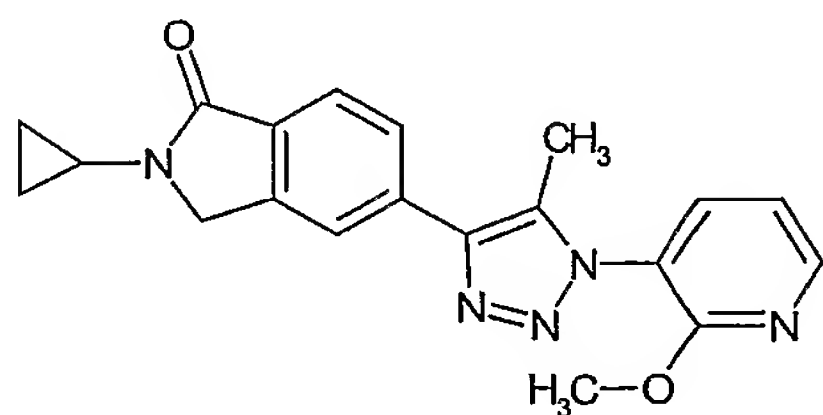


4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-クロロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例49で得られたハロゲン体と参考例7で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.88-0.99 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.95-3.01 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.55 (1H, dd, $J=4.9, 7.9$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J=1.3, 7.9$ Hz), 7.88-7.95 (2H, m), 7.99 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 8.67 (1H, dd, $J=2.0, 4.9$ Hz)

15 ESI-MS Found: m/z 366.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例100)



4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-メトキシピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 20 アゾール
1) 4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-ヒドロキシピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

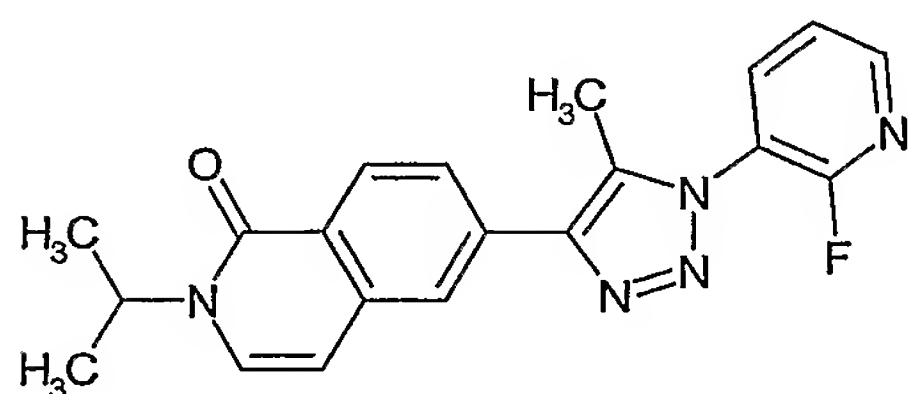
実施例 49 で得られた 4- (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール 180 mg をギ酸 10 ml に溶解し 5 時間攪拌した。室温に冷却後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=90:10) で精製し表題化合物を白色固体として 112 mg 得た。

2) 4- (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-メトキシピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 10 1) で得られた化合物 70 mg、炭酸カリウム 83 mg、ヨードメタン 50 μ l をジメチルホルムアミド 2.0 ml に懸濁させ、60°C にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、クロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて分離精製し表題化合物 3.38 mg を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.83-1.00 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.91-3.01 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.40 (2H, s), 7.097.17 (1H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.98 (1H, s), 8.39 (1H, dd, $J=1.9, 5.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 362.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 101)



25 4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-イソプロピルイソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン 100 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に 0°C にて 60% 水素化ナトリウム 18 mg を加え 30 分間攪拌後、ヨウ化イソプロピル 0.05 ml を 0°C にて加え室温にて 2 時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて分離精製し表題化合物 17 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 5.32–5.40 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=1.8, 8.6$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 267.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

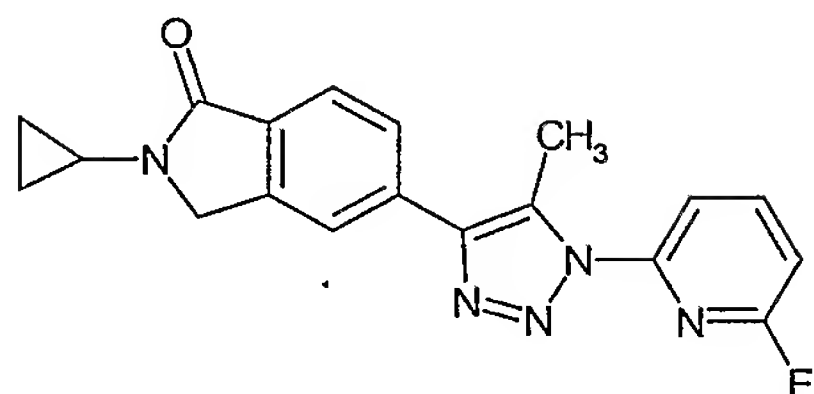
2) 4-(2-イソプロピル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物と参考例 1 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い、実施例 3 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 2.54 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 5.39–5.47 (1H, m), 6.64 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.48–7.54 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.09 (1H, td, $J=1.6, 7.4$ Hz), 8.47 (1H, dt, $J=1.5, 4.8$ Hz), 8.56 (1H, d, $J=8.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 364.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 102)



4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリ

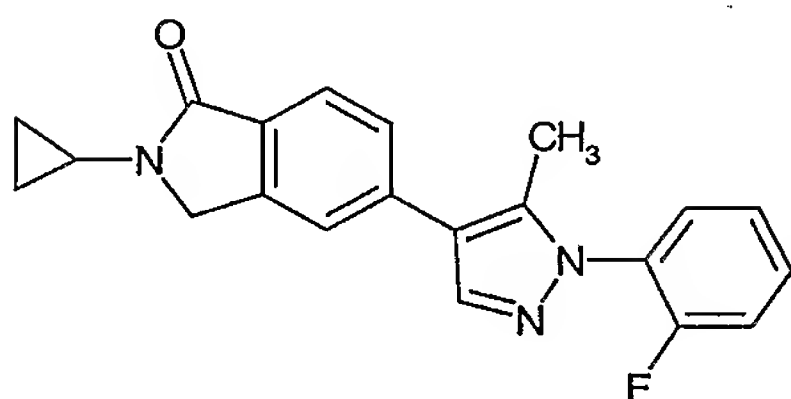
5 アゾール

実施例 49 で得られたハロゲン体と参考例 8 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87-0.98 (4H, m), 2.84 (3H, s), 2.95-3.01 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.04-7.07 (1H, m), 7.77 (1H, dd, $J=1.5$, 8.1 Hz), 7.85-7.86 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.99-8.10 (2H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 350.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 103)



4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール

20 1) 2-シクロプロピル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキソボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オンの製造

実施例 49 で得られた 5-ブロモ-2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン 1.01 g、ビスピナコレートジボラン 1.02 g、酢酸カリウム 1.

1 8 g、1, 1'-ビス-(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセン 1 1 0 m g、
[1, 1'-ビス-(ジフェニルフォスフィノ)-フェロセン]ジクロロパラジウム
ジクロロメタン錯体 1 6 3 m g を 1, 4-ジオキサン 1 5 m l に懸濁させ、9
0 °C にて終夜攪拌した。得られた懸濁溶液をセライトにてろ過し、ろ液を減圧濃
5 縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =
5 0 : 5 0) で精製し表題化合物を白色固体として 1. 4 6 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0. 8 5 - 0. 9 4 (4 H, m) 1. 2 4 (6 H, s), 1. 2 7 (6 H, s), 2. 9 0 - 3. 0 0 (1 H, m) 4. 3 0 (2 H, s), 7. 8 1 - 7. 9 0 (3 H, m)

10 2) 4-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾールの製造

4-ブロモ-3-メチルピラゾール 5 8 0 m g、2-フルオロフェニルホウ酸
1. 0 g、酢酸銅 3. 3 3 g、モレキュラーシーブス 4 A 1. 0 g、ピリジン 1.
6 m l をジメチルホルムアミド 8. 0 m l に懸濁させ、室温にて3日間攪拌した。
15 得られた懸濁溶液をセライトにてろ過し、ろ液を酢酸エチルにて希釈した。有機
層を 0. 5 規定水酸化ナトリウムにて洗浄、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減
圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチ
ル = 5 0 : 5 0) で精製し表題化合物を粗精製物として 7 8 m g 得た。

20 3) 1-(2-シクロプロピル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オン)-5-メチル-1H-ピラゾールの製造

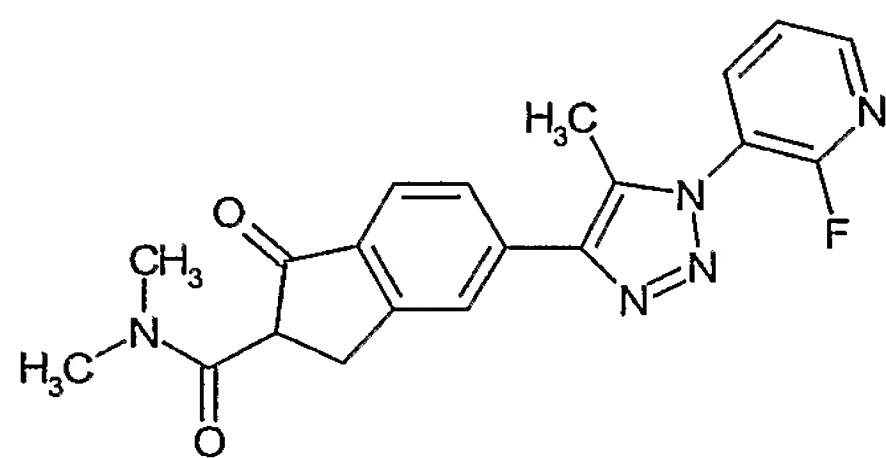
上記 1) で得られた 2-シクロプロピル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキソボロラン-2-イル)イソインドリン-1-オン 9 0
m g、2) で得られた 4-ブロモ-1-(2-フルオロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール 7 8 m g、[1, 1'-ビス-(ジフェニルフォスフィ
25 ノ)-フェロセン]ジクロロパラジウムジクロロメタン錯体 2 5 m g、炭酸カリ
ウム 8 3 m g をジメチルホルムアミド 3. 0 m l に懸濁させ、80 °C にて終夜攪
拌した。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルにて抽出後、飽和塩化アンモニ
ウム、水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣を薄
層クロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し粗精製物を得た。得られた粗生

成物を光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム；ヘキサン／イソプロパノール＝1／1）にて再精製し、表題化合物を1.9mg白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.86–0.98 (4H, m),
 5 2.50 (3H, s), 2.95–2.98 (1H, m), 4.37 (2H, s), 7.13–7.18 (2H, m), 7.48–7.54 (2H, m), 7.64–7.68 (2H, m), 7.87 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, s)

APCI-MS Found: m/z 348.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例104)



4-(2-(2-ジメチルカルバモイル-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

15 1) 5-ブロモ-2-N,N-ジメチルカルバモイル-1-オキソインダンの製造

5-ブロモ-2-メトキシカルボニル-1-オキソインダン100mgのテトラヒドロフラン3ml溶液に室温でジメチルアミン塩酸塩60mg続いて2Mイソプロピルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液0.75mlを加えた。室温で1.5時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）にて精製して表題化合物24mgを得た。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz、 CDCl_3) δ : 3.02 (3H, s), 3.17–3.26 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.72–3.84 (1H,

m), 4.10–4.18 (1H, m), 7.50–7.70 (3H, m)

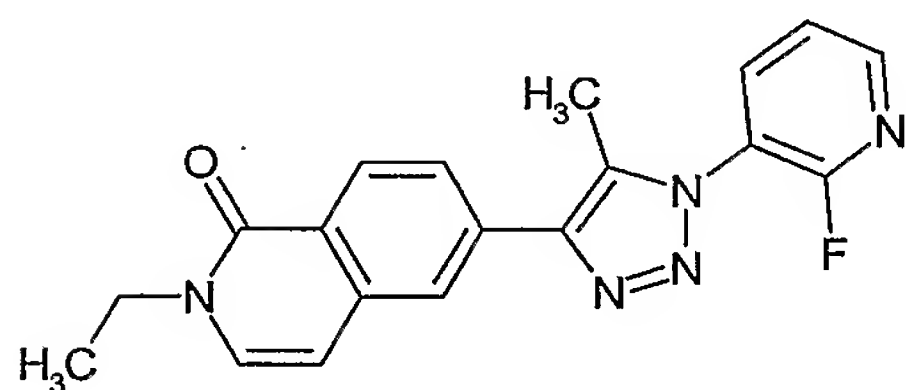
2) 4-(2-ジメチルカルバモイル-1-オキソ-インダン-5-イル)-
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]

トリアゾールの製造

- 5 上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例5の方法に従って表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.52 (3H, d, J=2.1 Hz), 3.06 (3H, s), 3.34 (1H, dd, J=7.8, 17.1 Hz), 3.36 (3H, s), 3.87 (1H, dd, J=3.6, 17.1 Hz), 4.20 (1H, dd, J=3.6, 7.8 Hz), 7.51 (1H, ddd, J=1.2, 5.1, 7.8 Hz), 7.82–7.84 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.10 (1H, ddd, J=2.1, 7.8, 9.0 Hz), 8.47 (1H, dt, J=2.1, 5.1 Hz)

15 ESI-MS Found: m/z 380.3 [M+H]⁺
 (実施例105)



4-(2-エチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオ
ロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

- 20 1) 6-ブロモ-2-エチルイソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン100mgのジメチルホルムアミド3ml溶液に0°Cにて60%水素化ナトリウム22mgを加え30分間攪拌後、ヨウ化エチル0.04mlを0°Cにて加え室温にて3時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル=3/1）にて分離精製し表

題化合物 30 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 4.04 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.41 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=1.8, 8.6$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 253.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-エチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

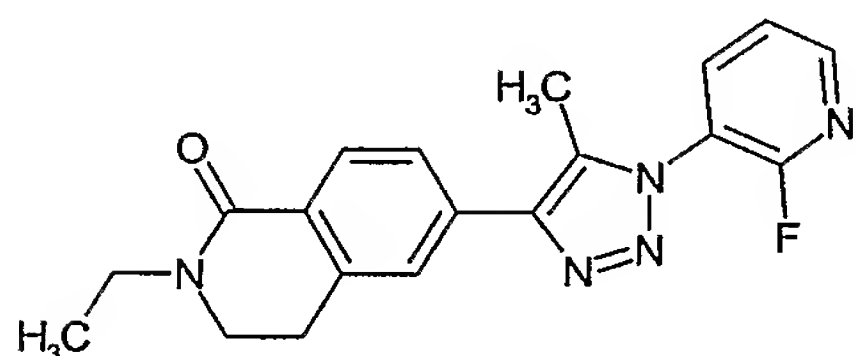
10 の製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い、実施例3と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 2.54 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.09 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 6.60 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.14 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.88 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.09 (1
20 H, td, $J=2.0, 7.4$ Hz), 8.44-8.49 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 350.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例106)



25 4-(2-エチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]

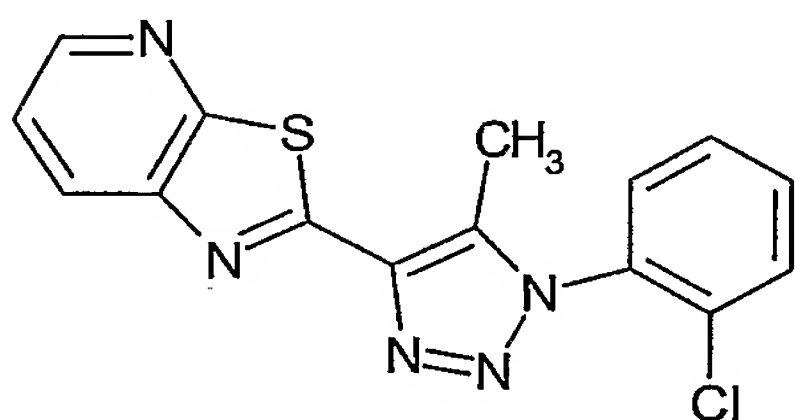
トリアゾール

4- (2-エチル-1-オキソイソキノリン-6-イル) -1- (2-フルオ
ロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 5 m
g のエタノール 10 ml 溶液にパラジウムカーボン 20 mg を加えた後、水素加
5 圧 4 気圧下にて水素添加を行った。8 時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減
圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=1
0/1) にて分離精製し表題化合物 1 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.25 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.49 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.09 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.58-3.70 (4H, m), 7.47-7.53 (1H, m),
10 7.68 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.74 (1H, s), 8.04-8.11 (1H, m), 8.20 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.46 (1H, d, $J=5.2$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 352.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (実施例 107)



4- (チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル) -1- (2-クロロフェニ
ル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1- (2-クロロフェニル) -5-メチル-4-トリメチルシリル-1H-

20 [1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、2-クロロフェニルアジド 50 mg と 1- (トリメチルシリ
ル) -1-プロピン 0.49 ml をトルエン 1 mL に溶解し、16 時間加熱還流
した後、溶媒を留去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (酢酸エチル/ヘキサン=5/1) にて分離精製し、表題化合物 66 mg
25 を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.40 (9H, s), 2.20 (3H, s), 7.33–7.59 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 266.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 1-(2-クロロフェニル)-4-ヨード-5-メチル-1H-[1, 2,

5 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-トリメチルシリル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 65 mg をメタノール 2 mL に溶解し、テトラフルオロホウ酸銀 95 mg 及びヨウ素 126 mg を加え、室温で4時間攪拌した後、反応液をセライトでろ過した。ろ液をクロロホルムで希釈後、飽和亜硫酸ナトリウム、水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=10/1）にて分離精製し、表題化合物 67 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.20 (3H, s), 7.36–7.63 (4H, m)

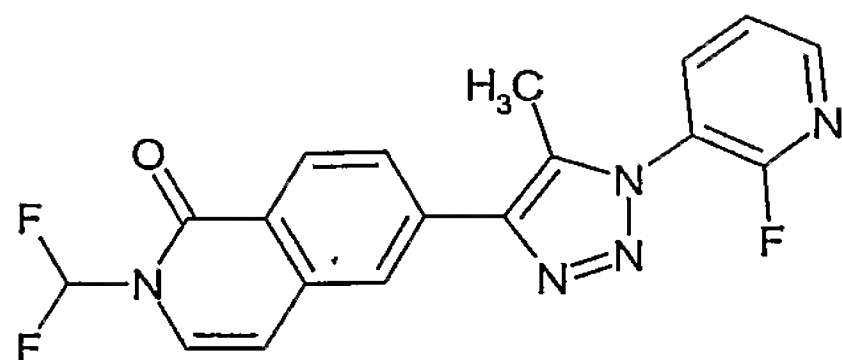
15 3) 4-(チアゾロ [5, 4-b] ピリジン-2-イル)-1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、1-(2-クロロフェニル)-4-ヨード-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール 344 mg とチアゾロ (5, 4-b) ピリジン (B. Stanovnik, Synthesis, 1974, 120) 276 mg を DMF 3 mL に溶解し、酢酸ナトリウム 100 mg 及び Herrman 触媒 103 mg を加え、140°C で8時間攪拌した後、反応液を水で希釈後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/1）にて分離精製し、表題化合物 30 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.69 (3H, s), 7.42–7.68 (5H, m), 8.26 (1H, dd, $J=1.5$ and 8.3 Hz), 8.60 (1H, dd, $J=1.5$ Hz, 4.6 Hz)

ESI-MS Found: m/z 328.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 108)



4-(2-(ジフルオロメチル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリ

5 アゾール

1) 6-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)イソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン 300 mg のトルエン 3 ml 溶液に、室温にてオキシ三塩化リン 100 μ l と N-ジメチルアニリン 340 μ l を加え、90 度にて 7 時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 5/1）にて分離精製し、得られた化合物をアセトニトリル 2 ml 溶液にした。その溶液に、2,2-ジフロロ-2-(フルオロスルフォニル)酢酸 56 μ l と炭酸水素ナトリウム 45 mg を室温にて加え、40 度にて 36 時間攪拌した。反応液に重曹水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル = 1/1）にて分離精製し表題化合物 44 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 6.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.28 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 1.8, 8.6$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.79 (1H, d, $J = 60.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J = 8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 275.9 $[\text{M} + \text{H}]^+$

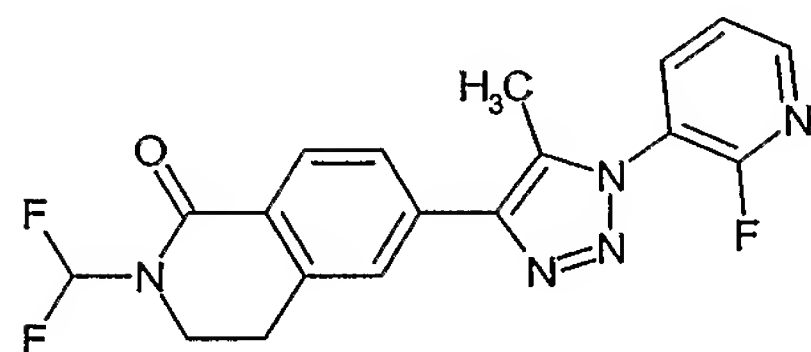
2) 4-(2-(ジフルオロメチル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得た化合物と参考例1と同様のアルキルスズ化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い、実施例3と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, d, $J=2.4$ Hz), 6.70 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.85 (1H, t, $J=60.4$ Hz), 7.96 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 8.03 (1H, s), 8.06-8.13 (1H, m), 8.48 (1H, d, $J=4.8$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 372.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例109)



15 4-(2-ジフルオロメチル-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

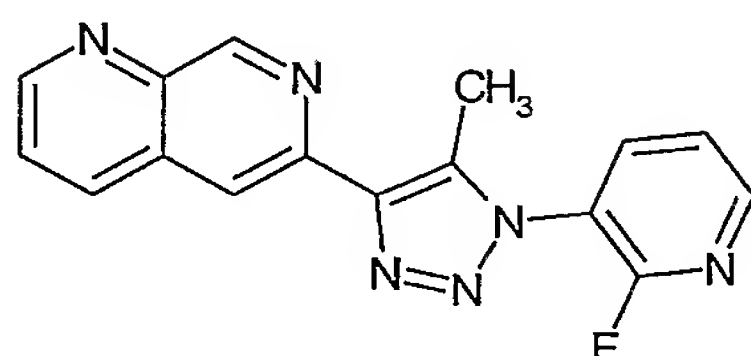
4-(2-ジフルオロメチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール7mgのエタノール10ml溶液にパラジウムカーボン20mgを加えた後、水素加圧4気圧下にて水素添加を行った。8時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物2mgを白色固体として得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, d, $J=1.2$ Hz), 3.16 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.78 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 7.48-7.54 (1H, m), 7.57 (1H, t, $J=61.0$ Hz), 7.75 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.81 (1H, s), 8.

0.8 (1H, t, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.22 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$),
8.47 (1H, d, $J = 6.0 \text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 374.1 $[M+H]^+$

(実施例 1.10)



5

4-([1,7]ナフタリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) トリフルオロメタンスルホン酸 1,7-ナフタリジン-6-イル エステルの製造

- 10 6-アミノ-1,7-ナフタリジン (Rosita Tan, Tetrahedron Letters, 1966, 1233) 264 mg とトリフルオロメタンスルホン酸 2 mL を DMF 4 mL に溶解し、亜硝酸ナトリウム 251 mg を加え、室温で 90 分間攪拌した後、反応液を酢酸エチルで希釈後、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル／ヘキサン = 1／1) にて分離精製し、表題化合物 320 mg を得た。
- 15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.61 (1H, s), 7.71 (1H, dd, $J = 4.1$ and 8.5 Hz), 8.26 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 9.12 (1H, d, $J = 4.1 \text{ Hz}$), 9.35 (1H, s)

- 20 ESI-MS Found: m/z 279.2 $[M+H]^+$

2) 4-([1,7]ナフタリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

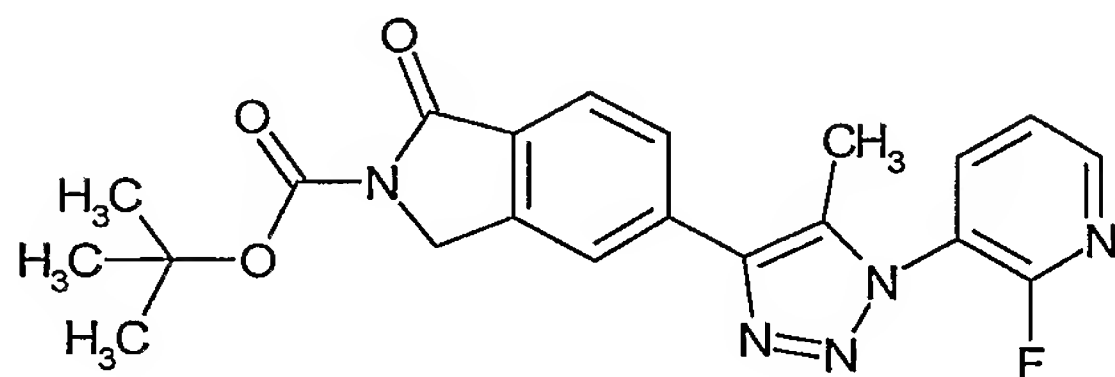
- トリフルオロメタンスルホン酸 1,7-ナフタリジン-6-イル エステル 95.2 mg 参考例 1 で製造した 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリ-
25 リ-*n*-ブチルスズ-5-メチル-[1,2,3]-トリアゾール 75 mg を DMF 2 mL に溶解し、トルフェニルアルシン 22 mg およびトリス (ジベンジリ

デンアセトン) ニパラジウム (0) 11.7 mg を加え、60℃で66時間攪拌した後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール = 19 / 1) にて分離精製し、表題化合物 9.7 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 2.80 (3H, d, $J = 1.2$ Hz), 7.47–7.52 (1H, m), 7.61–7.65 (1H, m), 8.04–8.10 (1H, m), 8.27 (1H, d, $J = 5.9$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 4.9$ Hz), 8.62 (1H, s), 9.03 (1H, d, $J = 4.0$ Hz), 9.55 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 307.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(実施例 111)



15 4-(2-tert-ブチルオキシカルボニル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソイソインドリンの製造

20 窒素雰囲気下、5-ブロモ-1-オキソイソインドリン 1.5 g をテトラヒドロフラン 20 ml に溶解し、0℃に冷却後、N,N-ジメチルアミノピリジン 85 mg とジtert-ブチルジカーボネート 3.0 ml を加え室温で30分間攪拌した。反応液にメタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウム
25 で乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 1 / 2) にて分離精製し表題化合物 300 mg

を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.60 (9H, s), 4.74 (2H, s), 7.62–7.65 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

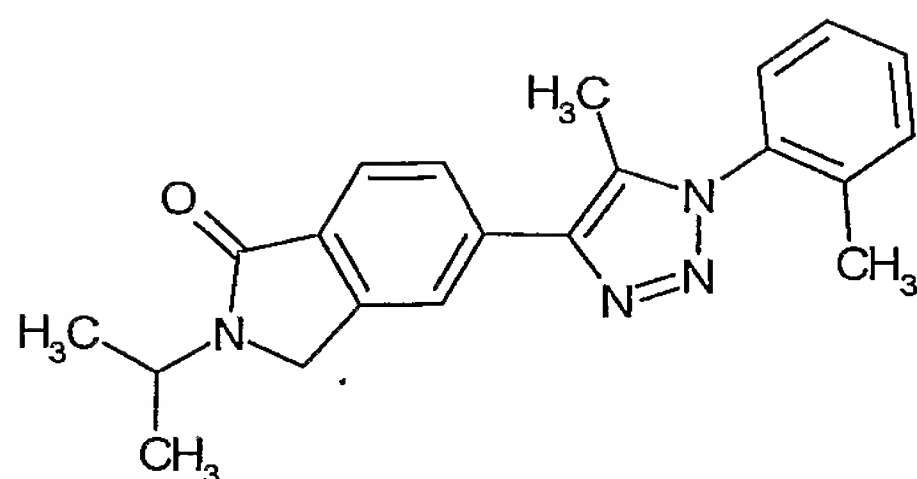
5 ESI-MS Found: m/z 344.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$
 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-tert-ブトキシカルボニル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られた5-ブロモ-2-tert-ブトキシカル
 10 ボニル-1-オキソイソインドリン 1.44 g と参考例1 で製造した1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-トリ-*n*-ブチルスズ-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール 720 mg をN, N-ジメチルホルムアミドに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 178 mg を加え、115°C で加熱し、4時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により
 15 不溶物を除去した。濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) にて分離精製し、表題化合物 300 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (9H, s), 2.52 (3H, d, $J=2.1$ Hz), 4.84 (2H, s), 7.48–7.53 (1H, m), 7.87–7.89 (1H, m), 7.99–8.01 (2H, m), 8.03 (1H, m), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 432.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

25 (実施例 112)



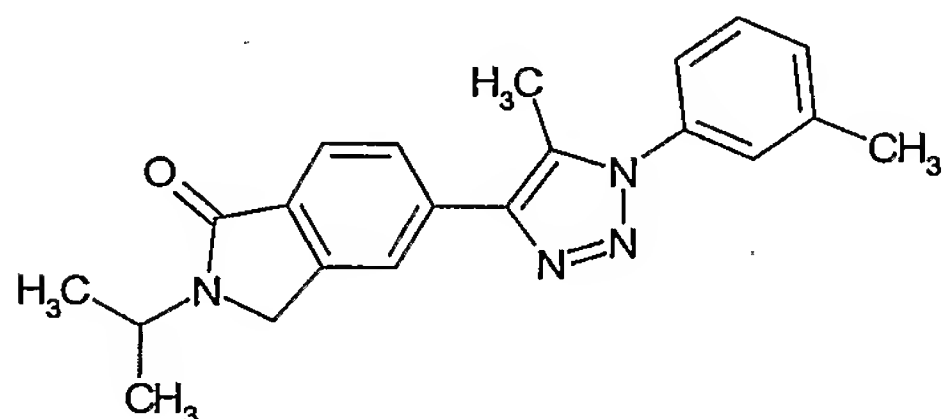
4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -
(2-メチルフェニル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 36 で得られたハライドと参考例 9 で得られたスズ試薬 1 - (2-メチル
5 フェニル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] - ト
リアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.4$ Hz), 2.12 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.43 (2H, s),
4.68-4.78 (1H, m), 7.15-7.35 (1H, m), 7.3
10 8-7.55 (3H, m), 7.83 (1H, dd, $J=1.4, 7.8$ Hz),
7.94 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.06 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 347.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 113)



15 4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -
(3-メチルフェニル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

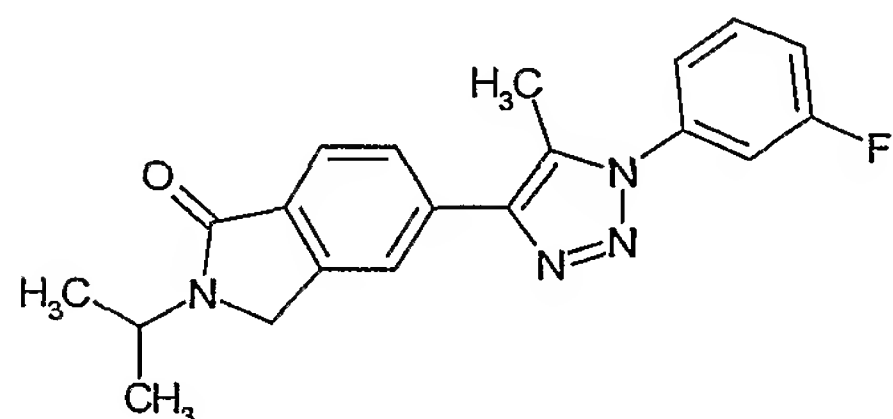
実施例 36 で得られたハライドと参考例 10 で得られたスズ試薬 1 - (3-メチ
ルフェニル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] - ト
リアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.48 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.43 (2H, s),
4.68-4.78 (1H, m), 7.25-7.42 (3H, m), 7.47

(1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.8 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 347.1 $[M+H]^+$

(実施例 114)



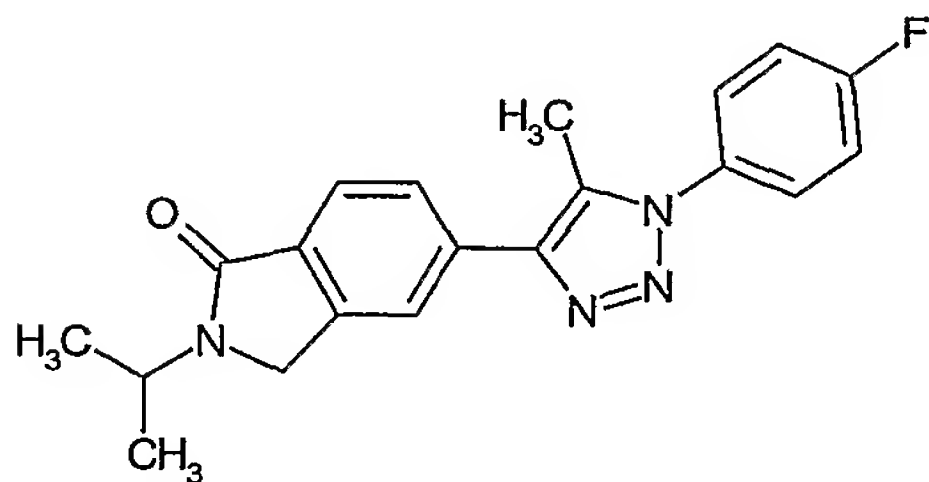
4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(3-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

実施例 36 で得られたハライドと参考例 11 で得られたスズ試薬 1-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.56 (3H, s), 4.43 (2H, d, $J=0.4\text{ Hz}$), 4.65-4.75 (1H, m), 7.25-7.39 (3H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 351.1 $[M+1]^+$

(実施例 115)



4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

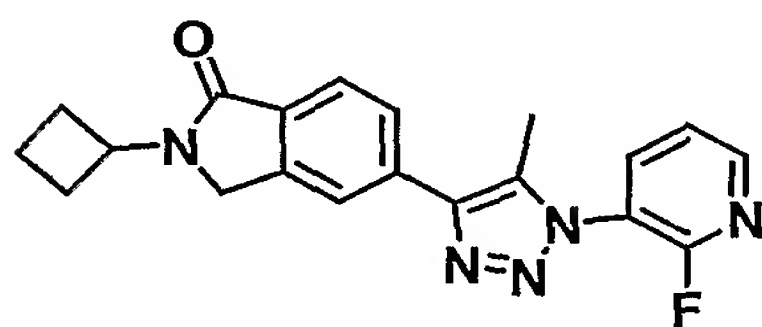
実施例 36 で得られたハライドと参考例 12 で得られたスズ試薬 1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,

3] トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.52 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.65–4.75 (1H, m), 7.26–7.34 (2H, m), 7.50–7.58 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.00 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 351.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例116



10 4-(2-シクロブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-シクロブチル-1-オキソイソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル200mgをトルエンに溶解しシクロブチルアミン塩酸塩418mgとトリエチルアミン0.4mlを加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン=1/2）にて分離精製し、表題化合物60mgを白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74–1.80 (2H, m), 2.23–2.30 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.89–4.93 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.62 (1H, s), 7.68 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 266.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

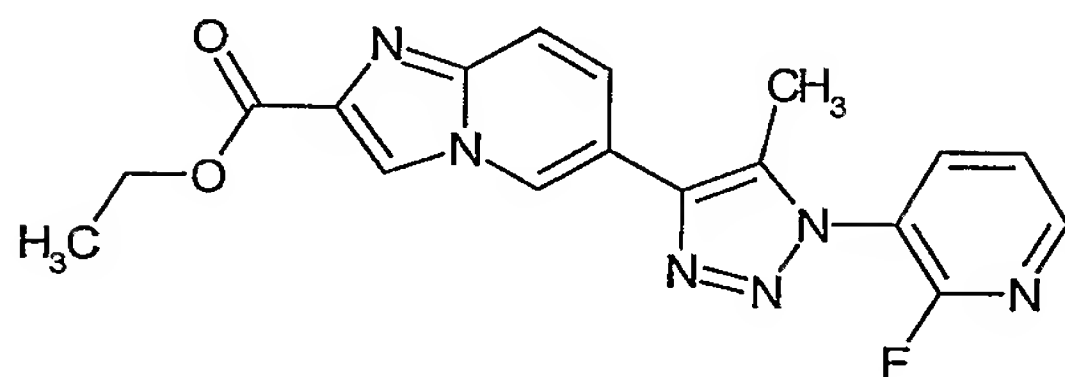
25 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-シクロブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られた5-ブロモ-2-シクロブチル-1-オキ

ソーイソインドリン 21 mg と参考例 1 で製造した 1- (2-クロロピリジン-3-イル) -4-トリ-*n*-ブチルスズ-5-メチル- [1, 2, 3] -トリアゾール 30 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) にて分離精製し、表題化合物 16 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.78–1.83 (2H, m), 2.29–2.35 (4H, m), 2.50 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 4.55 (2H, s), 4.96–5.00 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.80–7.82 (1H, m), 7.93–7.95 (1H, m), 8.00 (1H, m), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 364.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 117)



4- (2-エトキシカルボニル-1H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1- (2-フルオロピリジン 3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール

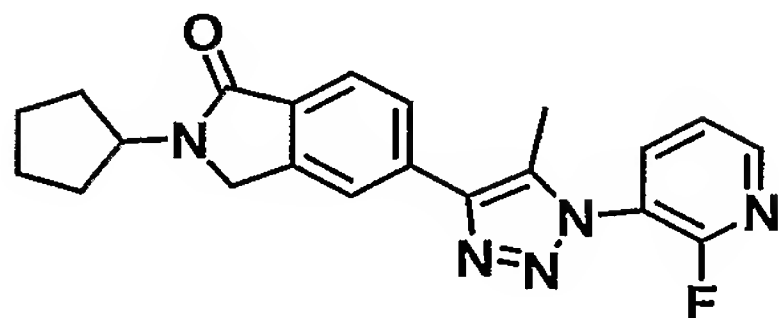
6-ブロモ-2-エトキシカルボニル-1H-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンと参考例 1 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.46 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.50 (3H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 4.49 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.50–7.54 (1H, m), 7.65–7.69 (1H, m),

7. 82 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8. 05–8. 12 (1H, m), 8. 29 (1H, s), 8. 48 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 8. 02 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 367. 3 $[M+H]^+$

5 (実施例 118)



4-(2-シクロペンチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

10 1) 5-ブromo-2-シクロペンチル-1-オキソイソインドリンの製造
実施例 116-1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりにシクロペンチルアミンを用いるほかは実施例 116-1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 58–1. 83 (6H, m),
15 1. 90–2. 04 (2H, m), 4. 34 (2H, s), 4. 70–4. 78 (1H, m), 7. 58 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7. 59 (1H, s), 7. 69 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 282. 2 $[M+H]^+$

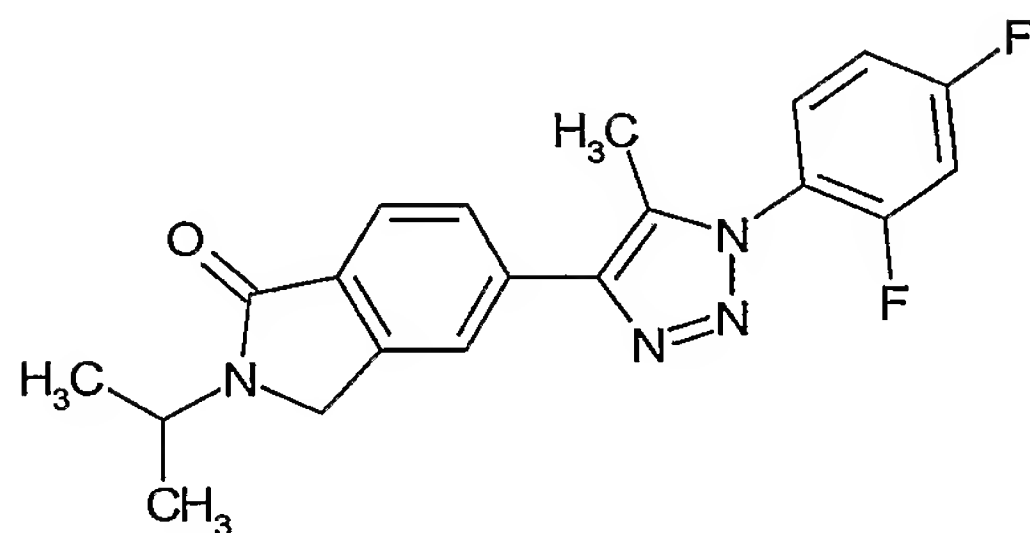
20 2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-シクロペンチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例 116-2) の方法に従って表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 70–2. 04 (6H, m), 2. 50 (3H, m), 4. 45 (2H, s), 4. 82–4. 79 (1H, m), 7. 49–7. 52 (1H, m), 7. 80–7. 82 (1H, m), 7.

9.4–7.98 (2H, m), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 378.3 [M+H]⁺
(実施例 1.19)

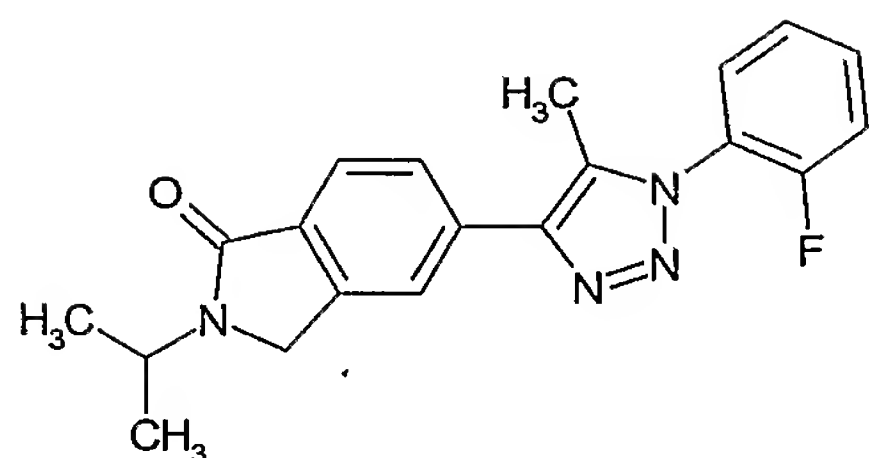


4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

窒素雰囲気下、実施例 36 で得られたハライド化合物 5-ブromo-2-isopropyl-1-oxoisoindolin 125 mg と参考例 13 のスズ化合物 1-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazole 280 mg をトルエン 3 ml に溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 115 mg を加え脱気後、115℃加熱下 13 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製した後ペンタンにて洗浄し、表題化合物 130 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.33 (6H, d, J = 6.8 Hz), 2.45 (3H, d, J = 1.6 Hz), 4.43 (2H, s), 4.65–4.75 (1H, m), 7.05–7.18 (2H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 369.1 [M+H]⁺
(実施例 120)



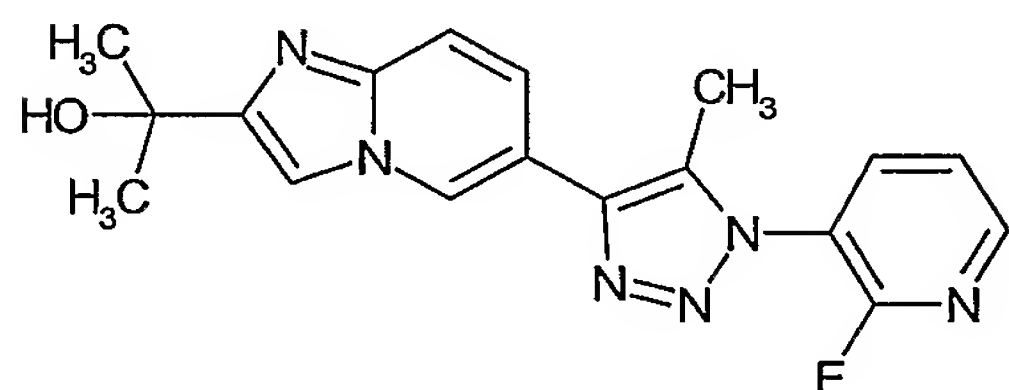
4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

実施例 36 で得られたハライドと参考例 4 で得られたスズ試薬 1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-4-triphenylstannyl-1H-[1,2,3]-triazole を用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.47 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 4.43 (2H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 7.32-7.42 (2H, m), 7.55-7.63 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J=1.6, 8.0$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.02 (1H, d, $J=0.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 352.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 121)



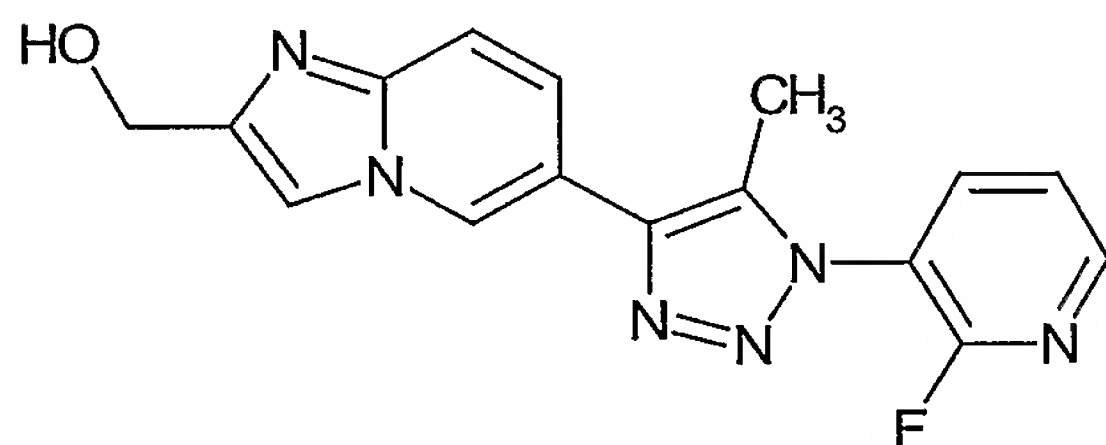
1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-(1-hydroxy-1-methylethyl)-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

実施例 117 で得られた 4-(2-ethoxycarbonylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-1-(2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole 18.3 mg をテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解し 0°C に冷却後、0.93 M メチルマグネシウムブロマイドのテトラヒドロフラン 500 μ l を滴下した。室温にて終夜攪拌したのち飽和炭酸

水素ナトリウム溶液を加えた。生成物をクロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を薄層塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて分離精製し表題化合物 1.02 mg を白色固体として得た。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (6H, s), 2.48 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.79 (1H, br s), 7.48–7.61 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.05–8.11 (1H, m), 8.46–8.49 (1H, m), 8.57 (1H, dd, $J=1.0, 1.7$ Hz)

10 APCI-MS Found: m/z 353.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 122)



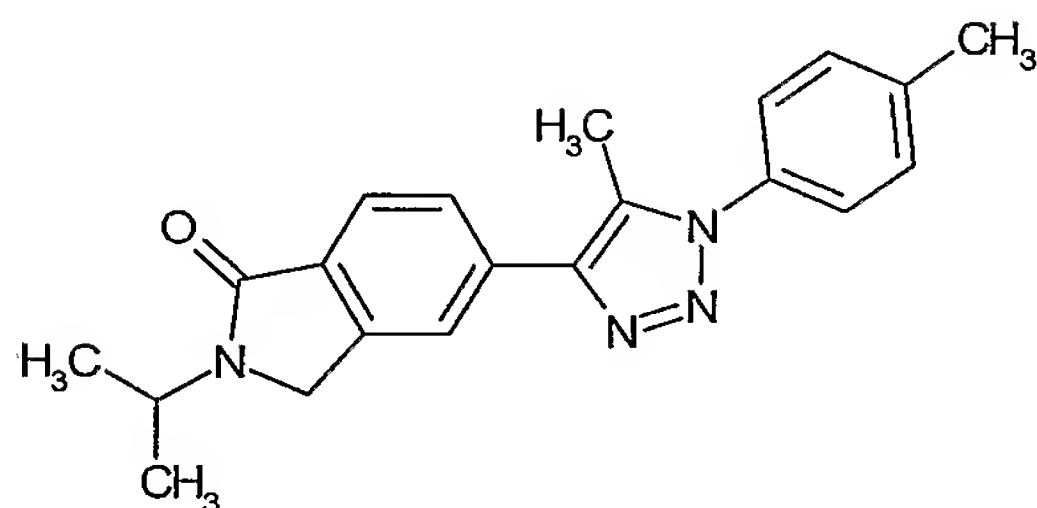
15 1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-hydroxy-5-methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)pyridine

実施例 117 で得られた 4-(2-エトキシカルボニル-イミダゾ [1,2-a] ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3] トリアゾール 36.6 mg をテトラヒドロフラン 1.0 ml に溶解し 0℃ に冷却後、水素化リチウムアルミニウム 10 mg を加えた。室温にて 30 分攪拌した後、硫酸ナトリウム 10 水和物を加え 2 時間攪拌した。得られた懸濁溶液を酢酸エチル、クロロホルムで希釈、不溶物をろ過した後、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチルとメタノール数滴）にて分離精製し表題化合物 24.6 mg を白色固体として得た。

25 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49 (3H, d, $J=2.0$

H z) , 4. 9 0 (2 H, s) , 7. 4 8 – 7. 5 3 (1 H, m) , 7. 5 9 (1 H, d d, J = 1. 5, 9. 3 H z) , 7. 6 5 – 7. 7 1 (2 H, m) , 8. 0 6 – 8. 1 1 (1 H, m) , 8. 4 6 – 8. 4 9 (1 H, m) , 8. 5 9 (1 H, s)

5 E S I – M S F o u n d : m / z 3 2 5. 1 [M + H] +
(実施例 1 2 3)

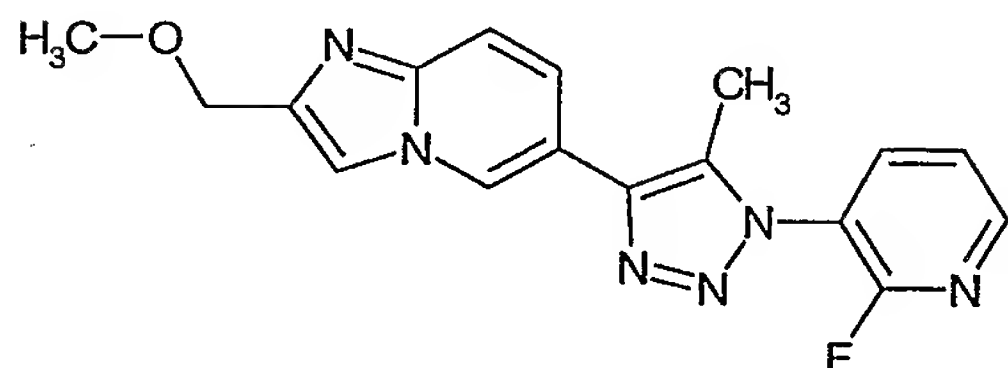


4 – (2 – イソプロピル – 1 – オキソ – イソインドリン – 5 – イル) – 1 –
(4 – メチルフェニル) – 5 – メチル – 1 H – [1, 2, 3] トリアゾール

10 実施例 3 6 で得られたハライドと参考例 1 4 で得られたスズ試薬 1 – (4 – メチルフェニル) – 5 – メチル – 4 – トリブチルスタニル – 1 H – [1, 2, 3] – トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C 1 ₃) δ : 1. 3 3 (6 H, d, J = 6. 8 H z) , 2. 4 8 (3 H, s) , 2. 5 1 (3 H, s) , 4. 4 2 (2 H, s) ,
15 4. 6 7 – 4. 7 7 (1 H, m) , 7. 3 9 (4 H, s) , 7. 7 9 (1 H, d, J = 8. 0 H z) , 7. 9 4 (1 H, d, J = 7. 6 H z) , 8. 0 0 (1 H, d, J = 0. 8 H z)

E S I – M S F o u n d : m / z 3 4 7. 2 [M + H] +
(実施例 1 2 4)



20

1 – (2 – フルオロピリジン 3 – イル) – 4 – (2 – メトキシメチル – イミダゾ
[1, 2 – a] ピリジン – 6 – イル) – 1 – (2 – フルオロピリジン 3 – イ

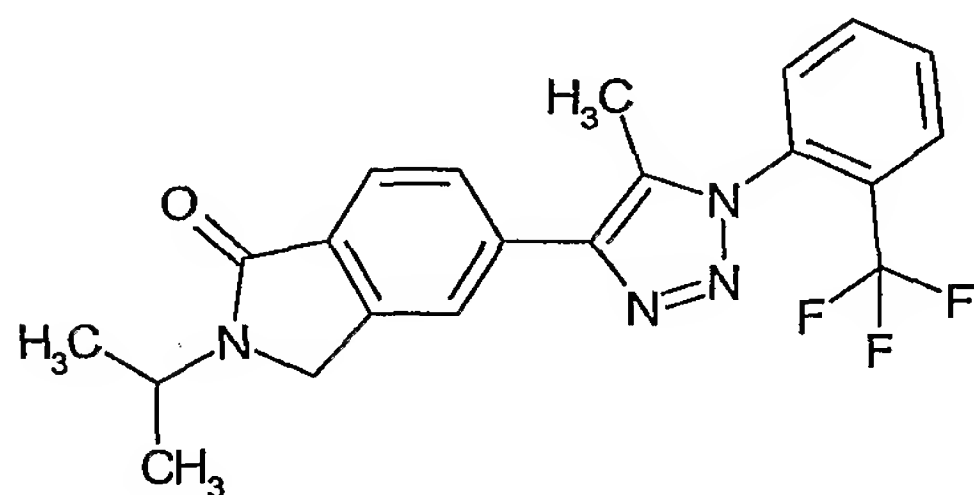
ル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール

実施例 122 で得られた 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 -
 (2 - ハイドロキシメチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) -
 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール 20.0 mg をジメチルホルム
 5 アミド 1.0 ml に溶解し 0℃ に冷却後、60% 水素化ナトリウム 24 mg、ヨ
 ウ化メチル 50 μ l を加えた。室温にて 1 時間攪拌したのち飽和炭酸水素ナトリ
 ウム溶液を加えた。生成物をクロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムにて乾
 燥した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を薄層塩基性シリカゲルクロマト
 グラフィー (酢酸エチル) にて分離精製し表題化合物 2.91 mg を白色固体と
 10 して得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.49 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.52 (3H, s), 4.67 (2H, s), 7.48 - 7.53
 (1H, m), 7.56 (1H, dd, $J=1.7, 9.2$ Hz), 7.65 -
 7.71 (2H, m), 8.06 - 8.11 (1H, m), 8.46 - 8.48
 15 (1H, m), 8.58 - 8.60 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 339.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 125)



4 - (2 - イソプロピル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 -
 20 (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] ト
リアゾール

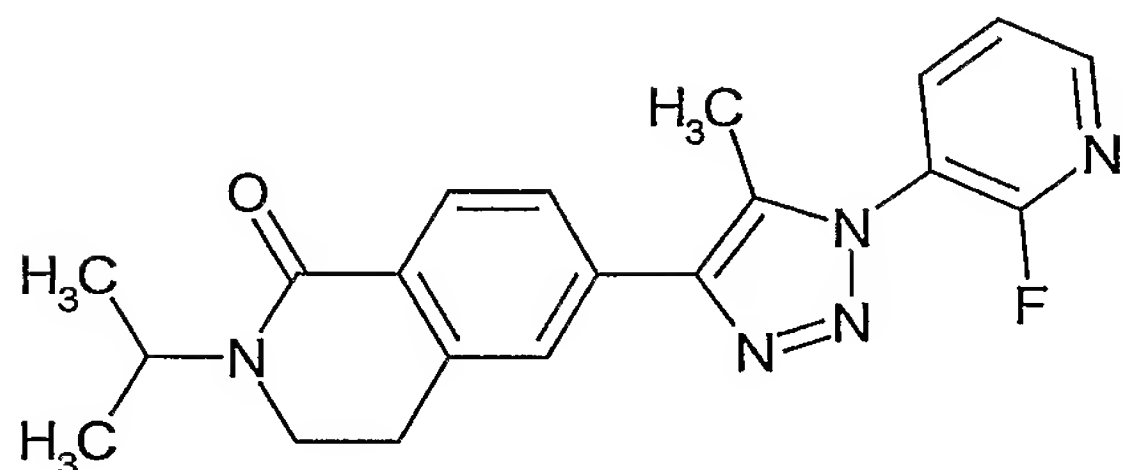
実施例 36 で得られたハライドと参考例 15 で得られたスズ試薬 1 - (2 - ト
 リフルオロメチル - フェニル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1H -
 [1, 2, 3] - トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$

H z) , 2. 3 6 (3 H, s) , 4. 4 3 (2 H, s) , 4. 6 5 – 4. 7 5
(1 H, m) , 7. 4 7 (1 H, d, J = 7. 6 H z) , 7. 7 5 – 7. 8 5
(3 H, m) , 7. 9 4 (2 H, d, J = 8. 0 H z) , 8. 0 5 (1 H, s)

E S I – M S F o u n d : m / z 4 0 1. 1 [M + H] +

5 (実施例 1 2 6)



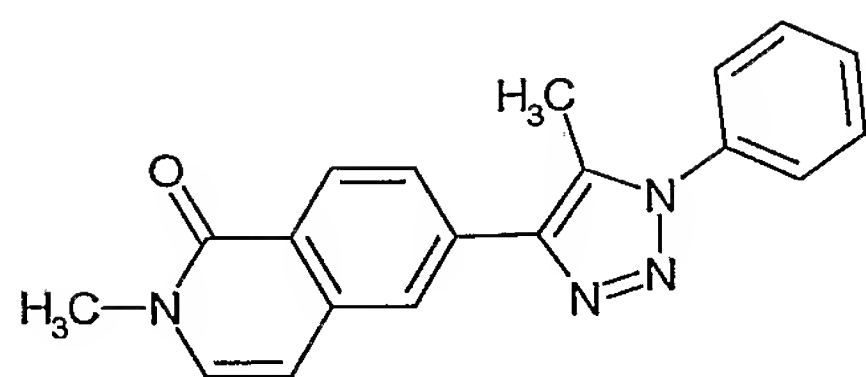
4 – (2 – イソプロピル – 1 – オキシ – 3, 4 – ジヒドロイソキノリン – 6 – イ
ル) – 1 – (2 – フルオロピリジン – 3 – イル) – 5 – メチル – 1 H – [1, 2, 3] トリアゾール

- 10 4 – (2 – イソプロピル – 1 – オキシ – イソキノリン – 6 – イル) – 1 – (2 –
フルオロピリジン – 3 – イル) – 5 – メチル – 1 H – [1, 2, 3] トリアゾー
ル 1 0 m g のエタノール 1 0 m l 溶液にパラジウムカーボン 3 0 m g を加えた後、
水素加圧 4 気圧下にて水素添加を行った。8 時間後、反応液を濾過し、濾液の溶
媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノー
ル = 1 0 / 1) にて分離精製し表題化合物 7 m g を白色固体として得た。

- 15 $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、C D C l ₃) δ : 1. 2 3 (6 H, d, J = 6. 8
H z) , 2. 4 9 (3 H, d, J = 2. 0 H z) , 3. 0 4 (2 H, t, J = 6.
4 H z) , 3. 4 9 (2 H, t, J = 6. 4 H z) , 5. 0 9 – 5. 1 6 (1 H,
m) , 7. 2 6 – 7. 5 2 (1 H, m) , 7. 6 8 (1 H, d d, J = 1. 6,
20 8. 0 H z) , 7. 7 4 (1 H, d, J = 0. 4 H z) , 8. 0 8 (1 H, t d,
J = 1. 6, 8. 0 H z) , 8. 2 0 (1 H, d, J = 8. 0 H z) , 8. 4
4 – 8. 4 8 (1 H, m)

E S I – M S F o u n d : m / z 3 6 6. 1 [M + H] +

(実施例 1 2 7)

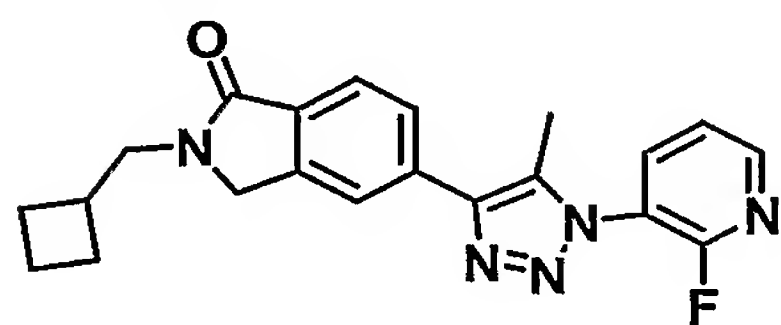


4-(2-メチル-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 94 で得られたハライドと参考例 5 で得られたスズ試薬 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.57 (3H, s), 3.64 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.12 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.50–7.63 (5H, m), 7.88 (1H, dd, $J=2.0, 8.4\text{ Hz}$), 8.02 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 317.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 128)



4-(2-シクロブチルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-シクロブチルメチル-1-オキソイソインドリンの製造

実施例 116-1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに 2-シクロブチルメチルアミンを用いるほかは実施例 116-1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79–1.84 (2H, m), 1.89–1.95 (2H, m), 2.06–2.11 (2H, m), 2.65–2.69 (1H, m), 3.63 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 4.32

(2H, s), 4.70–4.78 (1H, m), 7.57–7.60 (2H, m), 7.69–7.71 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 282.2 [M+H]⁺

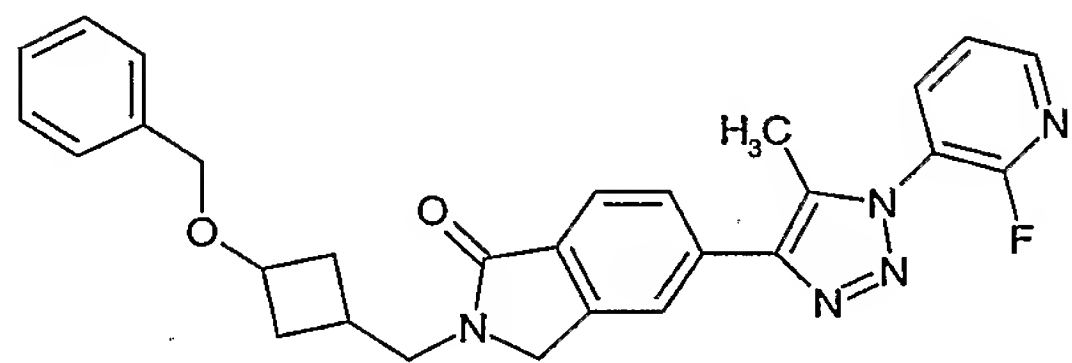
2) 4-(2-(シクロブチルメチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1の化合物1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例116-2)の方法に従って表題化合物を得た。

10 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.83–1.99 (4H, m), 2.08–2.13 (2H, m), 2.50 (3H, d, $J=1.9$ Hz), 2.68–2.76 (1H, m), 3.09 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.44 (2H, s), 7.49–7.52 (1H, m), 7.80–7.82 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.96 (1H, m), 8.06–8.11 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 378.1 [M+H]⁺

(実施例129)



20 4-[2-(3-ベンジルオキシシクロブチルメチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 3-ベンジルオキシシクロブチルメチルアジドの製造

3-ベンジルオキシシクロブタンメタノール 375 mg のテトラヒドロフラン 4 ml 溶液に室温にてトリエチルアミン 840 μ l 続いてメタンスルホンクロリド 232 μ l を加えた。室温で30分攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧

留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド 4 m l に溶解した後、アジ化ナトリウム 1 4 5 m g を加え、8 0 °C にて終夜攪拌した。反応液を室温まで冷却、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝8 5 : 1 5）にて精製して表題化合物 3 6 5 m g を得た。

$^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z、C D C l₃) δ : 1. 7 0 – 2. 6 0 (5 H, m), 3. 2 5 – 3. 3 5 (2 H, m), 3. 9 0 – 4. 2 0 (1 H, m), 4. 4 0 – 4. 4 2 (2 H, m), 7. 2 5 – 7. 3 8 (5 H, m)

2) 5-ブロモ-2-(3-ベンジルオキシシクロブチルメチル)-1-オキ

10 ソイソインドリンの製造

3-ベンジルオキシシクロブチルメチルアジド 3 6 5 m g をメタノール 1 0 m l に溶解した後、1 0 % パラジウム-炭素 8 0 m g を加え、水素雰囲気下 1 時間攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 5 m l に溶解し、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル 3 7 8 m g とトリエチルアミン 1 m l を加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝8 0 : 2 0）にて分離精製し、表題化合物 3 5 2 m g を白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (3 0 0 M H z、C D C l₃) δ : 1. 7 5 – 2. 7 0 (4 H, m), 3. 6 2 – 3. 7 0 (2 H, m), 3. 8 7 – 4. 3 0 (1 H, m), 4. 3 0 – 4. 3 6 (2 H, m), 4. 4 0 – 4. 4 2 (2 H, m) 7. 2 8 – 7. 7 4 (8 H, m)

E S I – M S F o u n d : m / z 3 1 0. 1 [M + H]⁺

25 3) 4-[2-(3-ベンジルオキシシクロブチルメチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

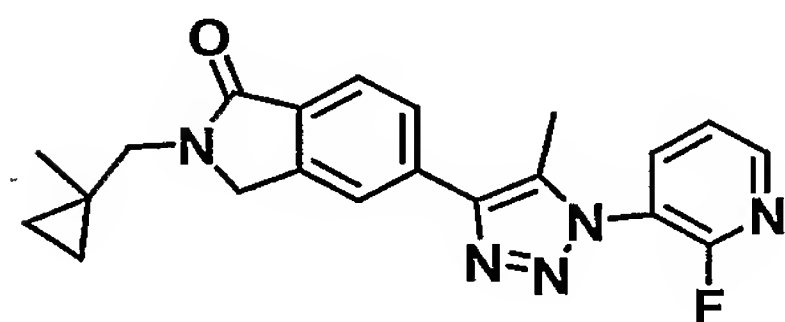
上記 2) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリ

アゾールを用い実施例5の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.79–1.92 (1H, m),
 2.12–2.25 (2H, m), 2.41–2.50 (3H, m), 2.6
 2–2.75 (1H, m), 3.66–3.77 (2H, m), 3.90–4.
 5 00 (1/2H, m), 4.25–4.35 (1/2H, m), 4.40–4.
 49 (4H, m), 7.29–7.60 (4H, m), 7.62–7.71 (2
 H, m), 7.79–7.85 (1H, m), 7.93–7.99 (2H, m),
 8.05–8.04 (1H, m), 8.45–8.49 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 484.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例130)



4-(2-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-1-オキソ-イソインドリ
 ン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1
 H-[1,2,3]トリアゾール

15 1) 5-ブロモ-2-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-1-オキソ-イ
 ソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル50mgをメタ
 ノールに溶解し1-メチル-シクロプロピルメチルアミンとトリエチルアミン0.
 1mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し
 20 た後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン
 =1/2）にて分離精製し、表題化合物28mgを白色固体として得た。

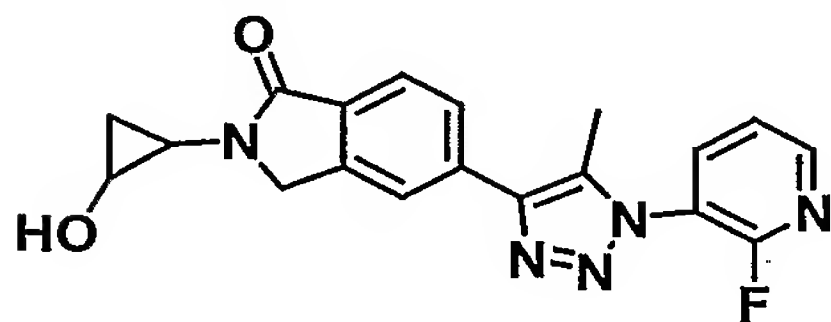
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.43–0.44 (2H, m),
 0.50–0.53 (2H, m), 1.02 (3H, s), 3.46 (2H,
 s), 4.44 (2H, s), 4.89–4.93 (1H, m), 7.59–7.
 25 62 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-1-オキソ-イソイン

ドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-
1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られた5-ブロモ-2-(1-メチル-シクロプロ
ピルメチル)-1-オキソ-イソインドリン28mgと参考例1で製造した
5 1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-トリ-n-ブチルスズ-5-メチ
ル-[1, 2, 3]-トリアゾール50mgをトルエンに溶解し、テトラキスト
リフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、2時間加熱還流した。反応液
を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、
残渣薄層をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／
10 1) にて分離精製し、表題化合物24mgを白色固体として得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 0.44-0.46 (2H, m),
0.55 (2H, m), 1.07 (3H, s), 2.51 (3H, d, $J=2.15$), 3.52 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.49-7.52
(1H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 7.96-7.98 (2H,
15 m), 8.07-8.12 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)
ESI-MS Found: m/z 378.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例131)



4-(2-(2-ヒドロキシ-シクロプロピル)-1-オキソ-イソインドリ
ン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1
20 H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-(2-トランス*-テトラヒドロ-2H-2-ピラニルオ
キシ-シクロプロピル)-1-オキソ-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル30mgをメタ
25 ノールに溶解し、2-テトラヒドロ-2H-2-ピラニルオキシ-シクロプロピ
ルアミンとトリエチルアミン0.1mlを加え、2時間加熱還流した。溶媒を減
圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／

ヘキサン＝1／2) にて分離精製し、便宜上トランス体と称する化合物 31 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.19–1.82 (8H, m), 2.87–3.11 (1H, m), 3.60–4.00 (3H, m), 4.24–4.33 (2H, m), 4.85–5.09 (1H, m), 7.56–7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 353.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-(2-トランス*-テトラヒドロ-2H-2-ピラニルオキシシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フル

10 オロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られた5-ブロモ-2-(2-トランス*-テトラヒドロ-2H-2-ピラニルオキシシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン 31 mg と参考例1で製造した1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-トリ- n -ブチルスズ-5-メチル-[1, 2, 3]-トリアゾール 40 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン＝2／1) にて分離精製し、表題化合物 2

20 8 mg を白色固体として得た。

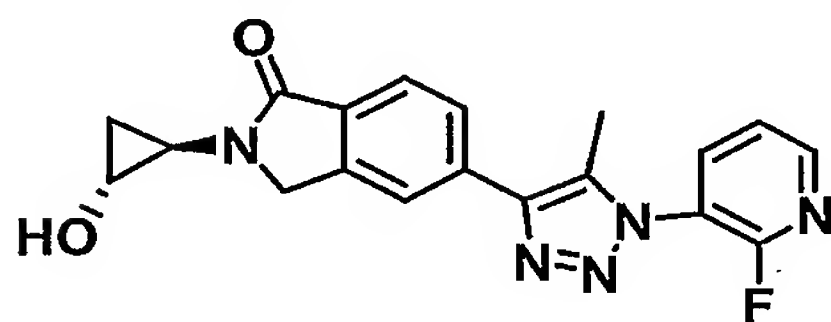
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.24–1.84 (8H, m), 2.93–3.18 (1H, m), 3.63–3.70 (1H, m), 3.78–3.88 (2H, m), 3.95–4.00 (1H, m), 4.35–4.44 (2H, m), 4.88–5.13 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.91–7.93 (2H, m), 8.06–8.11 (1H, m), 8.45–8.47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 450.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

1) 4-(2-(1R*, 2R*)-ヒドロキシシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-

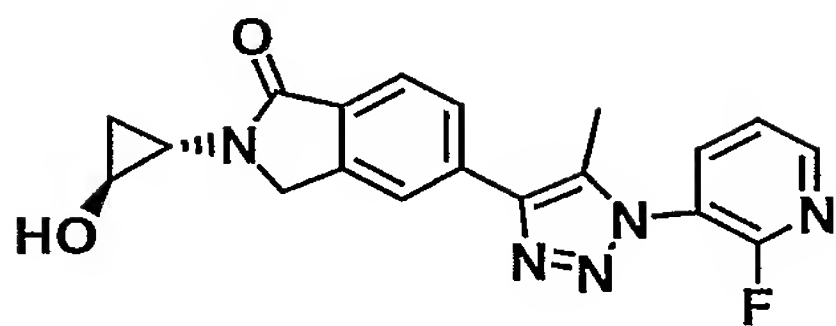
5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール及び4-(2-(1S*, 2S*)-ヒドロキシ-シクロプロピル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 5 上記2) で得られた化合物4-(2-(2-トランス*-テトラヒドロ-2H-2-ピラニルオキシ-シクロプロピル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール15mgをメタノールに溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物を1mg加え、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和し、水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(エタノール/ヘキサン=1/2)にて分離精製後、光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK OD-Hカラム; ヘキサン/エタノール=2/3)にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化合物の(1R*, 2R*)体と称する化合物1.30mgを後画分より便宜上、表題化合物の(1S*, 2S*)体と称する化合物0.60mgを共に白色固体として得た。



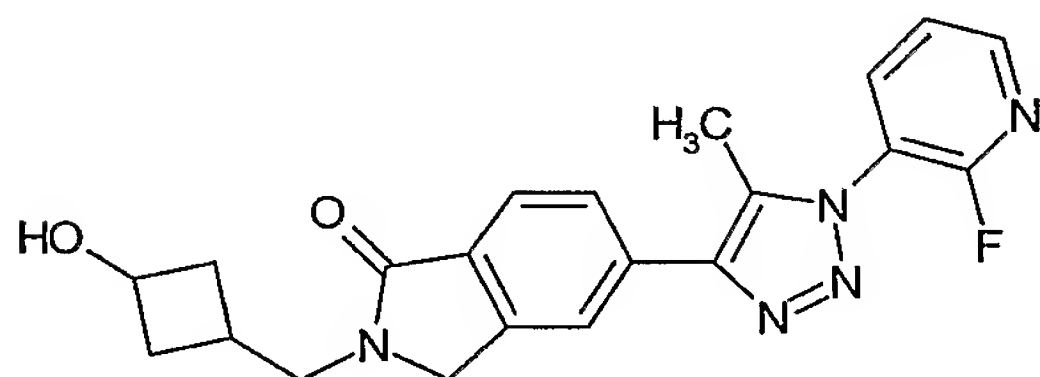
- 20 4-(2-(1R*, 2R*)-ヒドロキシ-シクロプロピル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

- ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.12-1.54 (2H, m), 2.50 (3H, d, J=2.0 Hz), 2.91-2.93 (1H, m), 3.77-3.79 (1H, m), 4.39 (2H, dd, J=12.4, 29.2 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.98-8.00 (3H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.46-8.47 (1H, m)
ESI-MS Found: m/z 366.3 [M+H]⁺



4- (2- (1 S*, 2 S*) -ヒドロキシ-シクロプロピル) -1-オキソ-
イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-
メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.12–1.54 (2H, m),
2.50 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.91–2.93 (1H, m), 3.
77–3.79 (1H, m), 4.39 (2H, dd, $J=12.4, 29.2$
Hz), 7.85–7.87 (1H, m), 7.98–8.00 (3H, m),
8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.47 (1H, m)
- 10 ESI-MS Found: m/z 366.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例132)

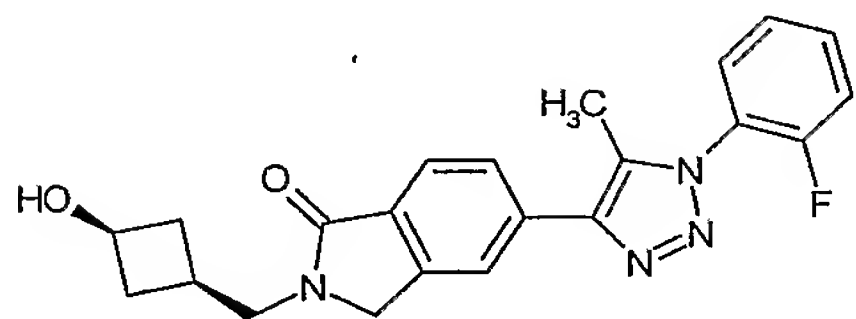


- 4- [2- (3-ヒドロキシ-シクロブチルメチル) -1-オキソ-イソインド
リン-5-イル] -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1
15 H-[1, 2, 3] トリアゾール

- 実施例129で得られた4- [2- (3-ベンジルオキシ-1-シクロブチル
メチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル] -1- (2-フルオロピリ
ジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール155mg
をメタノール10mlに溶解した後、10%パラジウム-炭素80mgを加え、
20 水素雰囲気下、終夜攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧
下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチ
ル:メタノール=99:1) にて分離精製し、表題化合物のシス、トランス混合
物105mgを白色固体として得た。得られた混合物70mgを
光学活性カラム (ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム; ヘキサン

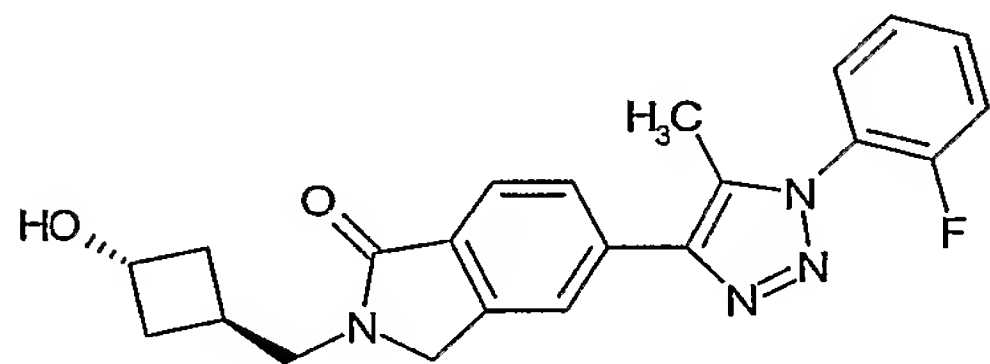
／エタノール＝４００／６００）にて分割し、先行画分より、表題化合物のシス体を、後画分より、表題化合物のトランス体を得た。

シス体



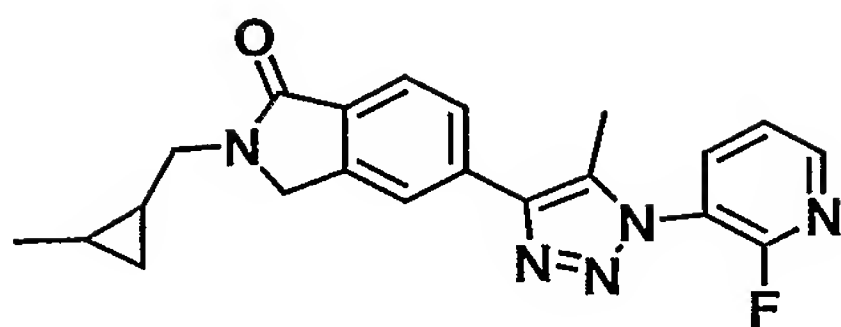
- 5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.74–1.82 (2H, m),
 1.95 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 2.04–2.21 (1H, m), 2.
 46 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.50–2.57 (2H, m), 3.7
 0 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 4.15–4.23 (1H, m), 4.46
 (2H, s), 7.30–7.42 (2H, m), 7.56–7.62 (2H,
 10 m), 7.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=8.$
 1 Hz), 8.00 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 394.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 トランス体



- 15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.83 (1H, d, $J=5.4$
 Hz), 2.04–2.15 (2H, m), 2.22–2.29 (2H, m),
 2.46 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.65–2.75 (1H, m), 3.
 72 (2H, d, $J=8.0$ Hz), 4.44 (2H, s), 4.50–4.6
 3 (1H, m), 7.30–7.42 (2H, m), 7.56–7.62 (2H,
 20 m), 7.82 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.$
 6 Hz), 7.99 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 394.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 (実施例 133)



4-(2-((2-methylcyclopropyl)methyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-((2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butane

5 1) 5-bromo-2-((2-methylcyclopropyl)methyl)-1-oxisoindolin-5-yl-1-((2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butane の製造

実施例 116-1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに 2-メチルシクロプロピルメチルアミンを用いるほかは実施例 116-1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.31-0.35 (1H, m), 0.46-0.50 (1H, m), 0.70-0.76 (2H, m), 1.05-1.06 (3H, m), 3.93-3.44 (1H, m), 3.49-3.54 (1H, m), 4.44 (2H, s), 7.58-7.62 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

15 ESI-MS Found: m/z 282.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-((2-methylcyclopropyl)methyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-((2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butane の製造

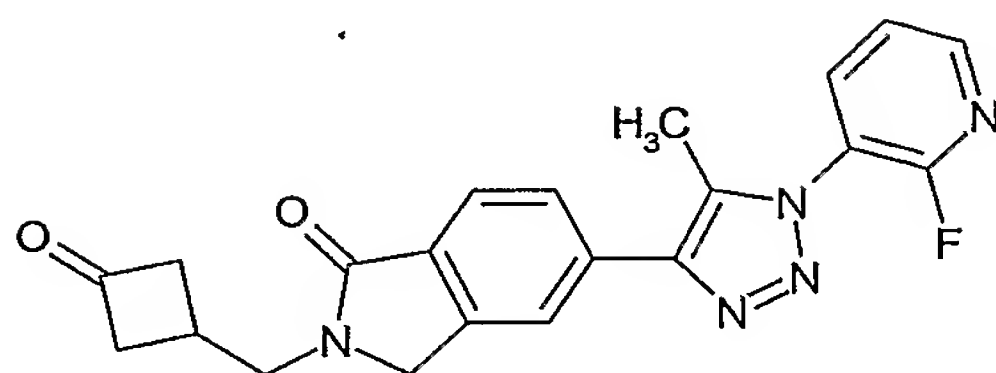
上記 1) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1-((2-fluoropyridin-3-yl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)butane を用い実施例 116-2) の方法に従って表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.34-0.37 (1H, m), 0.49-0.53 (1H, m), 0.76-0.77 (2H, m), 1.08 (3H, d, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.51 (3H, d, $J=2.1\text{ Hz}$), 3.44-3.49 (1H, m), 3.56-3.61 (1H, m), 4.55 (2H, s), 7.49-7.52 (1H, m), 7.81-7.83 (1H, m), 7.95-7.99 (3H, m), 8.07-8.11 (1H, m), 8.4

6-8. 47 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 378.3 [M+H]⁺

(実施例134)



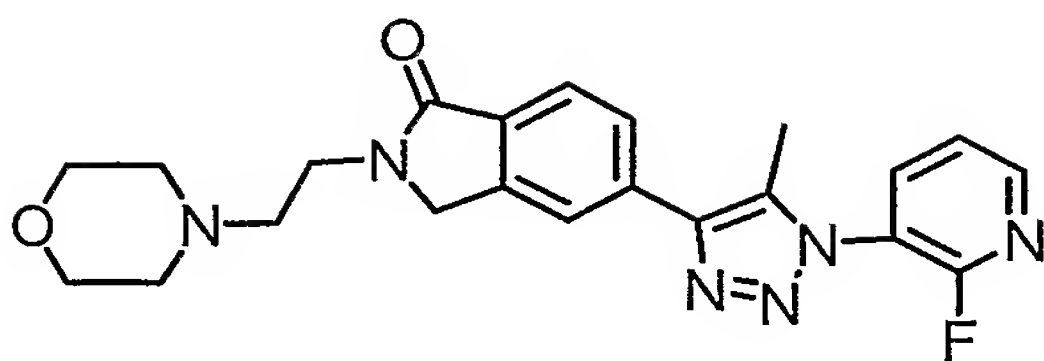
5 4-[2-(3-オキソーシクロブチルメチル)-1-オキソーイソインドリ
ン-5-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1
H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例132で得られた4-[2-(3-ヒドロキシシクロブチルメチル)-1-オキソーイソインドリン-5-イル]-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール20mgをジメチルスルホキシド1mlに溶解し、室温にてトリエチルアミン100 μ l続いて3酸化硫黄・ピリジンコンプレックス40mgを加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=20：1）にて精製し、表題化合物12mgを白色固体として得た。

¹HNMR (300MHz, CDCl₃) δ : 2.51 (3H, d, J=2.1 Hz), 2.80-2.93 (1H, m), 2.95-3.07 (2H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 3.90 (2H, d, J=7.5 Hz), 4.54 (2H, s), 7.48-7.54 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 7.97 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.00 (1H, s), 8.06-8.12 (1H, m), 8.45-8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 392.3 [M+H]⁺

25 (実施例135)



4 — (2 — (2 — モルホリン — 4 — イルエチル) — 1 — オキソーイソインドリ
ン — 5 — イル) — 1 — (2 — フルオロピリジン — 3 — イル) — 5 — メチル — 1
H — [1, 2, 3] トリアゾール

5 1) 5-ブromo-2-(2-methyl-4-ethyl-1-oxo-isoindolin-3-ylidene)-2,3-dihydroisoindolin-1-one
インドリンの製造

実施例 1 1 6 - 1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに N - (2 - アミノメチルモルフォリン)を用いるほかは実施例 1 1 6 - 1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.49–2.51 (4H, m), 2.61–2.65 (2H, m), 3.67–3.69 (4H, m), 3.71–3.74 (2H, m), 4.49 (2H, s), 7.58–7.60 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found : m/z 327.2 [M+H]⁺

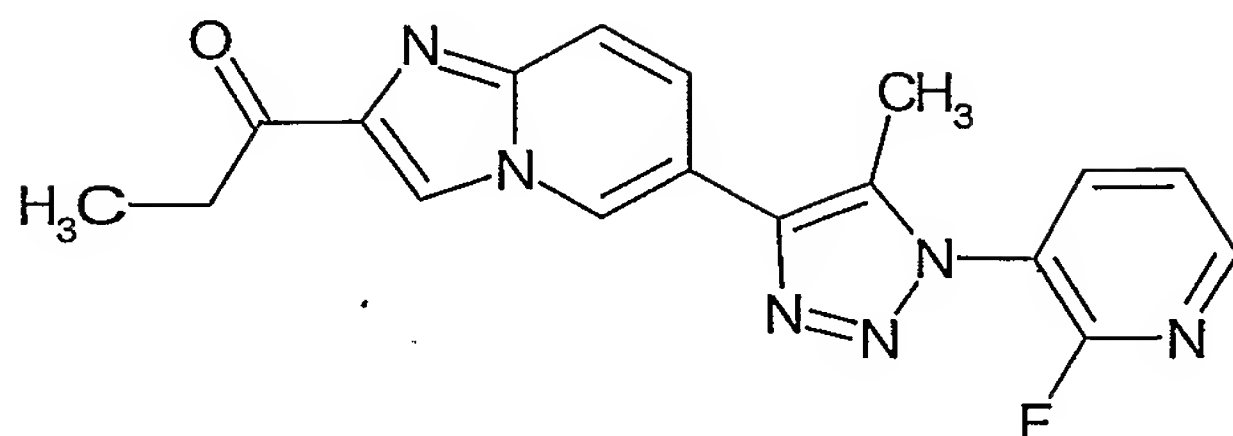
15 2) 4 - (2 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 1 - オキシイソインド
リン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1
H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 1 の化合物 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1 H - [1, 2, 3] - トリアゾールを用い実施例 1 1 6 - 2) の方法に従って表題化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.51 (3H, d, J = 1.9 Hz), 2.54 (br, 4H), 2.68 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.70 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.77–3.80 (2H, m), 4.59 (2H, s), 7.49–7.52 (1H, m), 7.81–7.83 (1H, m), 7.95–7.98 (2H, m), 8.07–8.11 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 423.3 [M+H]⁺

(実施例 136)



4-(2-エチルカルボニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]ト
5 リアゾール

1) 6-ブロモ-2-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)イミダ
ゾ[1,2-a]ピリジンの製造

6-ブロモ-2-ヒドロキシカルボニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン 85
0 mg、N-メトキシ-N-メチルアミン塩酸塩 519 mg、1-(3-ジメ
10 チルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 1.12 g をピリジン
10 ml に溶解し、室温にて 2 日攪拌した。得られた溶液に水を加え、生成物を
酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸マ
グネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィー（酢酸エチル）により精製し表題化合物を 362 mg 得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.53 (3H, s), 3.80
(3H, s), 7.28 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.56 (1H, d,
 $J=9.5$ Hz) 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, s)

2) 6-ブロモ-2-エチルカルボニルイミダゾ[1,2-a]ピリジンの製
造

20 上記 1) で得られた 6-ブロモ-2-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイ
ル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン 100 mg をテトラヒドロフラン 2.
0 ml に溶解し、 -78°C に冷却後、1 M エチルマグネシウムクロライド 1.0
ml を滴下した。 0°C まで昇温後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。
有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシ
25 リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50：50）によ
り精製し表題化合物を 60.2 mg 得た。

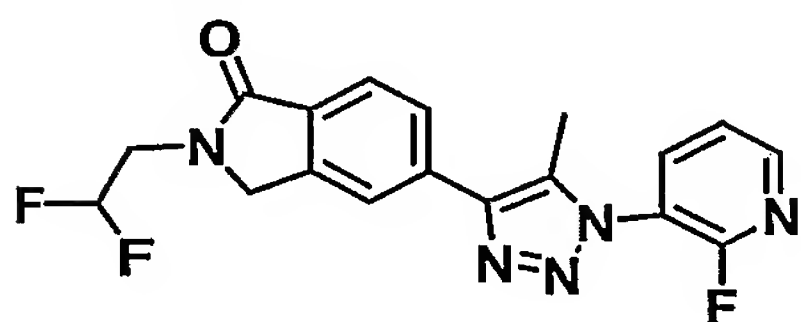
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.24 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 3.19 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.30 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 8.08 (1H, s), 8.30 (1H, s)

5 3) 4-(2-エチルカルボニルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記2)で得られたハライドと参考例7で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 2.51 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.33 (2H, q, $J=7.3$ Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.06-8.12 (1H, m), 8.22
15 (1H, d, $J=0.7$ Hz), 8.47-8.50 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m)

APCI-MS Found: m/z 351.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例137)



20 4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル-1-オキソイソインドリン)の製造

25 窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル100mgをトルエンに溶解し2,2-ジフルオロエチルアミン0.1mlとトリエチルアミン0.14mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧

留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物 45 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.91–4.00 (2H, m), 4.52 (2H, s), 5.84–6.14 (1H, m), 7.61–7.63 (1H, m), 7.71 (1H, s), 7.72–7.73 (1H, m)

ES-MS Found: m/z 277.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

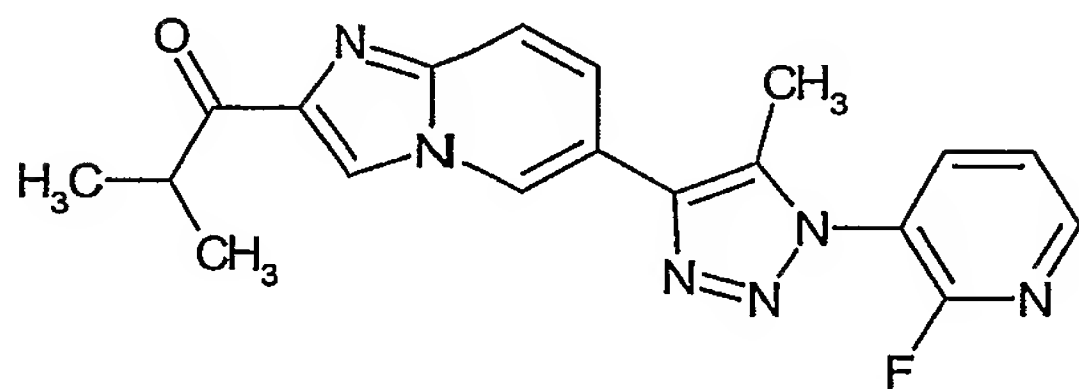
2) 4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3] トリアゾールの製造

- 10 窒素雰囲気下、上記1) で得られた 5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン 45 mg と参考例1 で製造した 1-(2-クロロピリジン-3-イル)-4-トリ-*n*-ブチルスズ-5-メチル-[1,2,3]-トリアゾール 30 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、6 時間加熱還流した。反応液を室温まで
- 15 冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物 20 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 3.97–4.05 (2H, m), 4.63 (2H, s), 5.89–6.17 (1H, m), 7.49–7.52 (1H, m), 7.85–7.87 (1H, m), 7.98–8.00 (2H, m), 8.06–8.11 (1H,), 8.46–8.48 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 374.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 138)



1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-(2-イソプロピルカルボニル-5-メチル-1H-[1,2,3] トリアゾールの製造

イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-イソプロピルカルボニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

- 5 実施例 117) で得られた、6-ブロモ-2-エトキシカルボニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン 269 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、-78℃に冷却後、2Mイソプロピルマグネシウムクロライド 0.5 ml を滴下した。-40℃まで昇温後、水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=50：50）により精製し表題化合物を 58.5 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.26 (6H, d, J=6.7 Hz), 3.82 (1H, sept, J=6.7 Hz), 7.30 (1H, d, J=9.5 Hz), 7.58 (1H, d, J=9.5 Hz) 8.10 (1H, s), 8.30 (1H, s)

2) 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-イソプロピルカルボニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 上記 1) で得られた 6-ブロモ-2-イソプロピルカルボニル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジンと参考例 7 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J=7.0 Hz), 2.51 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.87 (1H, sept, J=7.0 Hz), 7.50-7.54 (1H, m), 7.68 (1H, dd, J=1.7, 9.5 Hz), 7.80 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.07-8.12 (1H, m), 8.23 (1H, d, J=0.7 Hz), 8.47-8.50 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m)

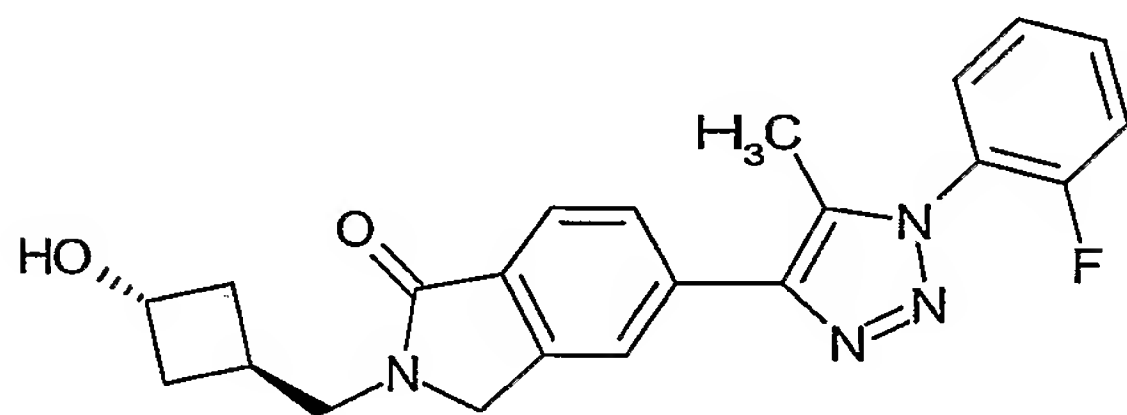
APCI-MS Found : m/z 365.0 [M+H]⁺

(実施例 1 3 9)

4- (2- (トランス-3-ヒドロキシ-シクロブチルメチル-1-オキソイ
ソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メ
チル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール および 4- (2- (シス-3-ヒ
5 ドロキシ-シクロブチルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -
1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]
トリアゾール

実施例 1 2 9、1 3 2 のスズ試薬を参考例 4 のスズ試薬に変更した以外は同様の
の操作で表題化合物の表題化合物のシス、トランス混合物を白色固体として得た。
10 得られた混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK OJ-H カラム; ヘキ
サン/エタノール=400/600) にて分割し、先行画分より、表題化合物のト
ランス体を、後画分より、表題化合物のシス体を得た。

4- (2- (トランス-3-ヒドロキシ-シクロブチルメチル-1-オキソイ
ソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メ
15 チル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

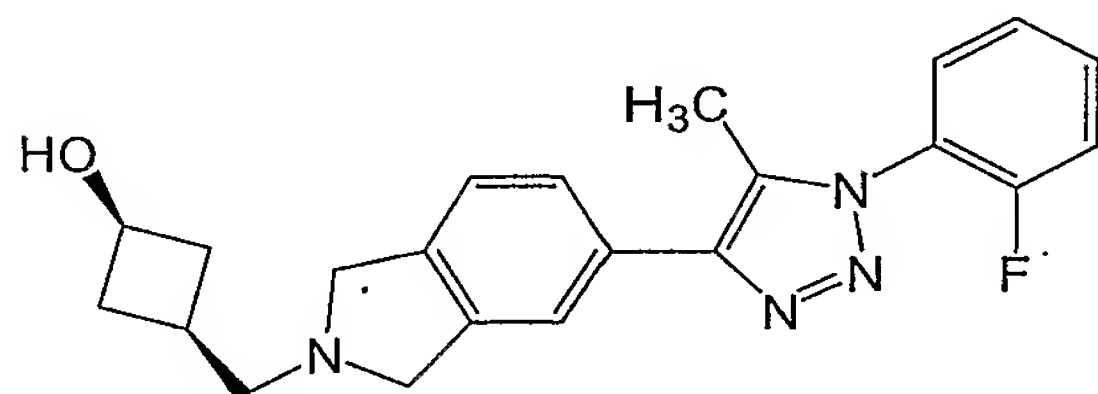


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.83 (1H, d, J=5.4 Hz), 2.04-2.15 (2H, m), 2.22-2.29 (2H, m),
2.46 (3H, d, J=1.7 Hz), 2.65-2.75 (1H, m), 3.
20 72 (2H, d, J=8.0 Hz), 4.44 (2H, s), 4.50-4.63 (1H, m), 7.30-7.42 (2H, m), 7.56-7.62 (2H, m), 7.82 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.95 (1H, d, J=7.6 Hz), 7.99 (1H, s)

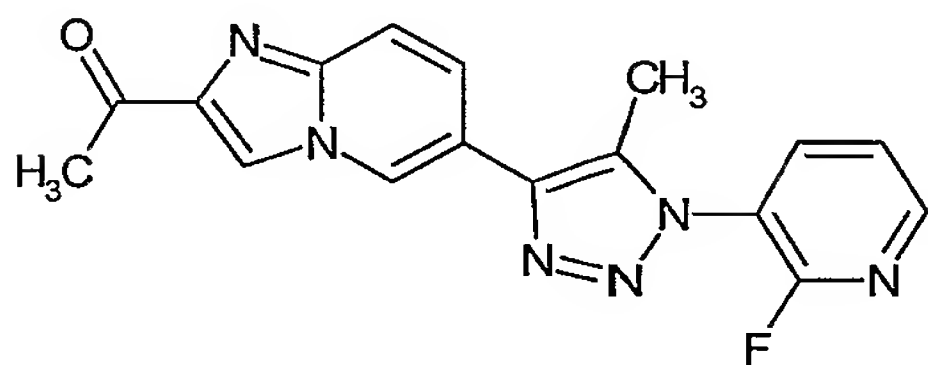
ESI-MS Found: m/z 393.3 [M+H]⁺

25 4- (2- (シス-3-ヒドロキシ-シクロブチルメチル-1-オキソイソイ
ンドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチ

ル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール



- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.74–1.82 (2H, m), 1.95 (1H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.04–2.21 (1H, m), 2.546 (3H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 2.50–2.57 (2H, m), 3.70 (2H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.15–4.23 (1H, m), 4.46 (2H, s), 7.30–7.42 (2H, m), 7.56–7.62 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s)
- 10 ESI-MS Found: m/z 393.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例140)



- 4-(2-アセチル-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロピリジン3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール
- 15

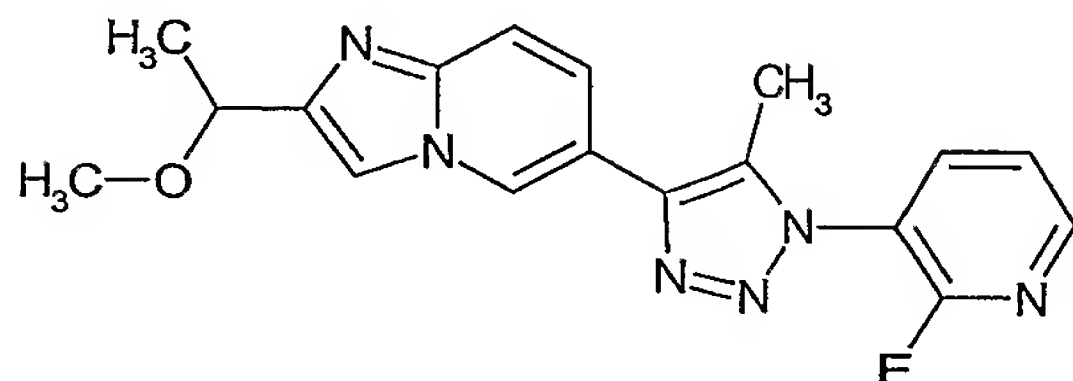
2-アセチル-6-ブロモ-イミダゾ[1, 2-a]ピリジンと参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

- 20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.51 (3H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 2.75 (3H, s), 7.50–7.54 (1H, m), 7.69 (1H, dd, $J=0.7, 9.5\text{ Hz}$), 7.78–7.82 (1H, m), 8.07–8.12 (1H, m), 8.22 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 8.

4.7 – 8.49 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J = 1.2, 1.7$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 337.3 $[M+H]^+$

(実施例 141)



5

1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-(1-methoxyethyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

1) 6-bromo-2-(1-methoxyethyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-

10 の製造

6-bromo-2-methylcarbonyl-1H-imidazo[1,2-a]pyridin 60 mg をメタノール 2 ml に溶解し、0℃にて水素化ホウ素ナトリウム 38 mg 加えた。室温にて 5 分間攪拌した後、飽和食塩水を加えた。生成物を酢酸エチルにて抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド 2.0 ml に溶解し 0℃にて 60% 水素化ナトリウム 30 mg、ヨウ化メチル 47 μ l 加え、室温まで昇温して 1 時間攪拌した。得られた溶液に水を加えた後、生成物をクロロホルムにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 50 : 50) で精製し表題化合物を 52 mg 得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.58 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 1.0, 9.5$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 9.5$ Hz), 7.51 (1H, s), 8.22 – 8.25 (1H, m)

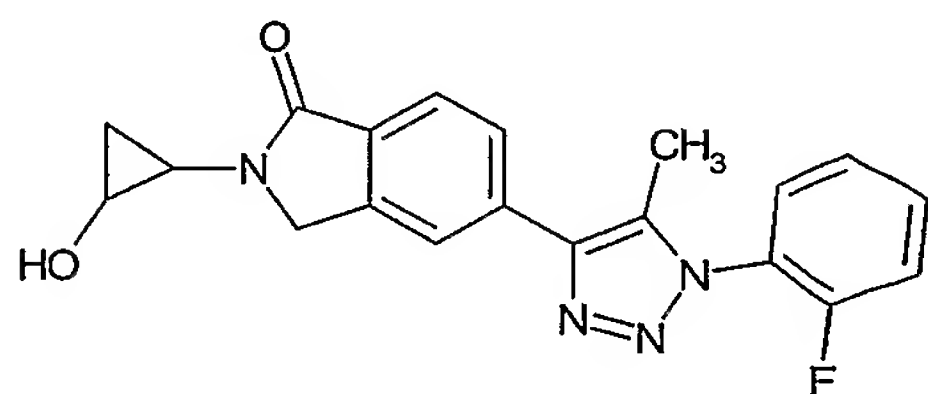
2) 1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-(1-methoxyethyl)-1H-imidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-methyl-1H-[1,

25 2,3]triazole の製造

上記1で得られたハライドと参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62 (3H, d, $J=6.6$ Hz), 2.48 (3H, d, $J=2.2$ Hz), 3.43 (3H, s), 4.62 (1H, q, $J=6.6$ Hz), 7.46–7.53 (1H, m), 7.55 (1H, dd, $J=1.7, 9.5$ Hz), 7.63 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=9.4$ Hz), 8.06–8.11 (1H, m), 8.46–8.48 (1H, m), 8.57–8.58 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 353.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例142)



4-(2-(2-ヒドロキシシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 4-(2-(1R*, 2R*)-ヒドロキシシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール及び4-(2-(1S*, 2S*)-ヒドロキシシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

実施例131で用いた参考例1のスズ試薬の代わりに参考例4のスズ試薬を使用し、実施例131と同操作を行い表題化合物のラセミ体を得た後、光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK OJ-Hカラム；ヘキサン／エタノール＝1／3）にて光学分割し、先行画分より便宜上、表題化合物の(1R*, 2R*)体と称する化合物を、後画分より便宜上、表題化合物の(1S*, 2S*)

体と称する化合物を共に白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10–1.20 (1H, m), 1.22–1.32 (1H, m), 7.45 (3H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 2.91–3.00 (1H, m), 3.54 (1H, s), 3.77–3.86 (1H, m), 4.35 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 4.44 (1H, d, $J=16.0\text{ Hz}$), 7.30–7.42 (2H, m), 7.52–7.63 (2H, m), 7.79–7.86 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

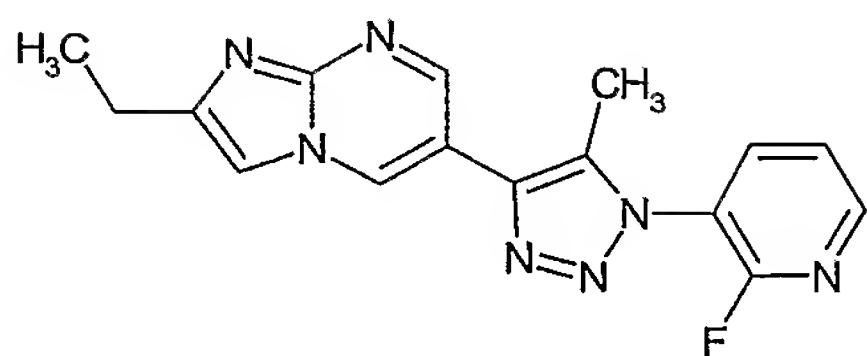
10 2) 4-(2-(1S*, 2R*)-ヒドロキシーシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール及び4-(2-(1R*, 2S*)-ヒドロキシーシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-(2-フルオロベンゼン-3-イル)-5-メチル-1H-[1, 2,
15 3]トリアゾールの製造

実施例131の1)の副生成物として得られるシス体と称される化合物および、参考例4のスズ試薬を用いる他は、実施例131と同操作を行い表題化合物のラセミ体を得た後、光学活性カラム（ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム；ヘキサン／エタノール＝1／3）にて光学分割し、先行画分より便宜上、
20 表題化合物の(1S*, 2R*)体と称する化合物を、後画分より便宜上、表題化合物の(1R*, 2S*)体と称する化合物を共に白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.85–0.96 (1H, m), 1.03–1.12 (1H, m), 2.47 (3H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 2.67–2.77 (1H, m), 3.82–3.94 (1H, m), 4.55 (2H, s), 4.64 (1H, s), 7.30–7.42 (2H, m), 7.52–7.65 (2H, m), 7.30–7.34 (1H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 9.02 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 365.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例143)



1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 4-(2-エチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イル) - 5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5 1) 2-エチルー6-ヨードイミダゾ [1, 2-a] ピリミジンの製造

1-ブロモ-2-ブタノン 755 mg をエタノール 15 ml に溶かし、2-アミノ-5-ヨードピリミジン 1.0 g を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製して表題化合物を白色固体として 110 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 2.88 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 7.25 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.58 (1H, d, $J=2.4$ Hz)

15 ESI-MS Found: m/z 274.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 1-(2-フルオロピリジン3-イル) - 4-(2-エチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリミジン-6-イル) - 5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

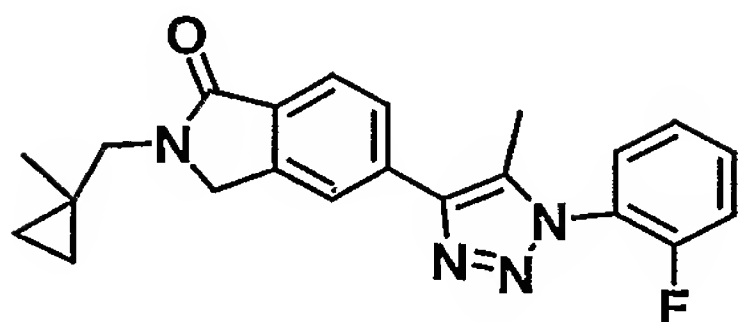
上記で得られたハロゲン体と参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.5$ Hz), 2.51 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.92 (2H, q, $J=7.5$ Hz), 7.27 (1H, s), 7.48-7.56 (1H, m), 8.0

25 1-8.12 (1H, m), 8.45-8.52 (1H, m), 8.80-8.90 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 324.2 $[M+H]^+$

(実施例 144)



4-(2-(1-methylcyclopropylmethyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

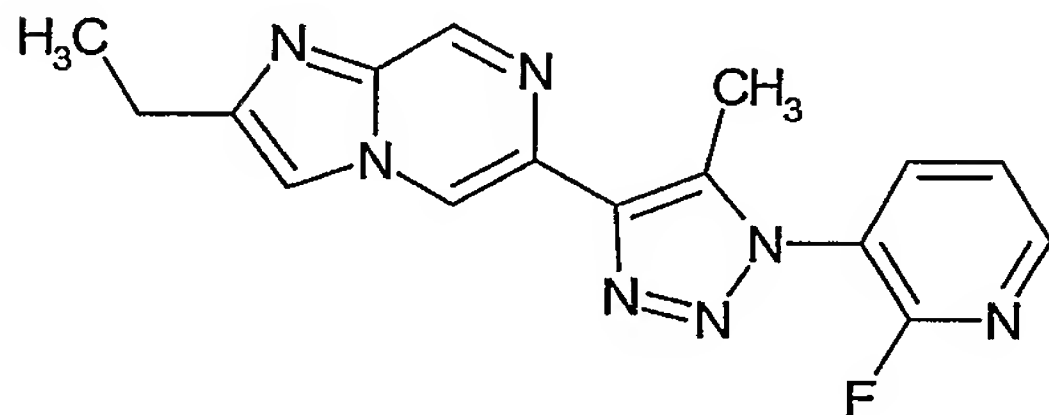
5 1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-4-(2-(1-methylcyclopropylmethyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1H-[1,2,3]triazole

窒素雰囲気下、実施例 130-1) で得られた 5-ブロモ-2-(1-メチルシクロプロピルメチル)-1-オキソイソインドリン 30 mg と参考例 4 で製造した 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3] トリアゾール 20 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 8 mg を加え、2 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) にて分離精製し、表題化合物 6 mg を白色固体として得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.43-0.46 (2H, m), 0.54-0.56 (2H, m), 1.07 (3H, s), 2.47 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.51 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.33-7.54 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.01 (1H, s)

20 ESI-MS Found: m/z 377.2 $[M+H]^+$

(実施例 145)



1-(2-fluoropyridin-3-yl)-4-(2-ethylimidazo[1,2-a]pyridin-6-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

ル

1) 6-ブロモ-2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピラジンの製造

1-ブロモ-2-ブタノン 513 mg をエタノール 10 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピラジン 500 mg を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで
5 冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝50：50）にて精製して表題化合物 244 mg 粗精製物として得た。

ESI-MS Found: m/z 276.0, 228.0 $[M+H]^+$

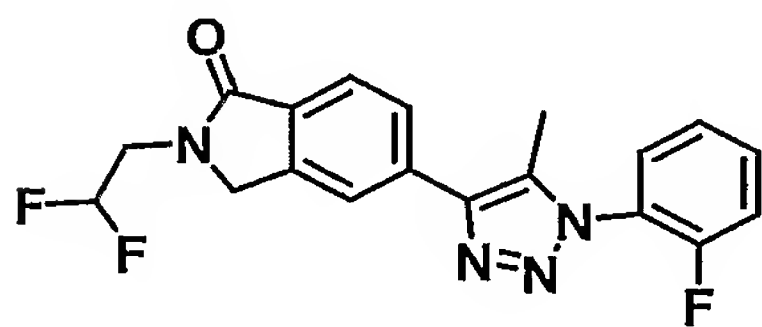
10 2) 1-(2-フルオロピリジン3-イル)-4-(2-エチル-イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記で得られたハロゲン体と参考例1で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。
15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.41 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.70 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 2.92 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.46-7.52 (1H, m), 7.57 (1H, d, $J=0.5$ Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.22-8.28 (1H, m),
20 8.95 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.03-9.06 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 324.1 $[M+H]^+$

(実施例146)



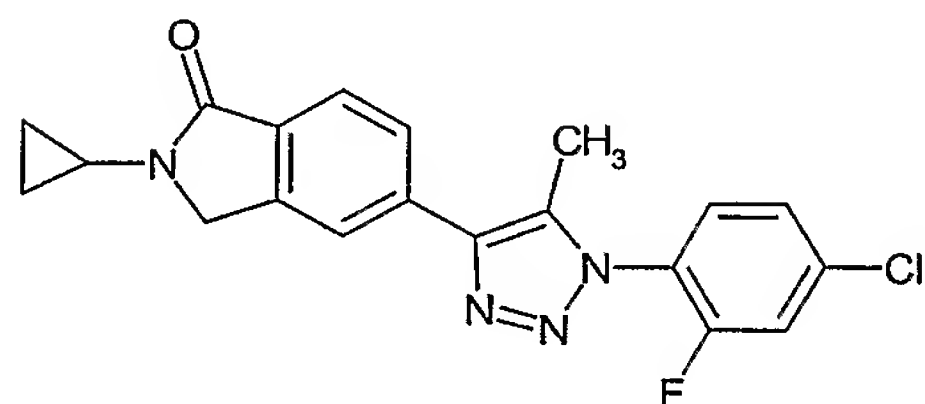
25 4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジ

フルオロエチル) - 1 - オキソ - イソインドリン 80 mg と参考例 4 で製造した
 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1 H -
 [1, 2, 3] トリアゾール 50 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェ
 ニルホスフィンパラジウム 15 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温ま
 5 で冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄
 層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / ヘキサン = 2 / 1) にて
 分離精製し、表題化合物 16 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.47 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 3.96 - 4.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 5.89 -
 10 3.16 (1H, m), 7.33 - 7.41 (2H, m), 7.56 - 7.60
 (2H, m), 7.86 - 7.88 (1H, m), 7.96 - 8.01 (2H,
 m)

ESI-MS Found : m/z 373.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$
 (実施例 147)



4 - (2 - シクロプロピル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 -
 (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] ト
 リアゾール

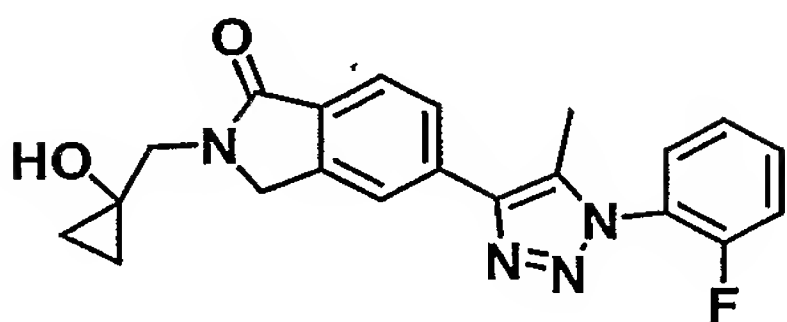
実施例 49 で得られたハロゲン体と参考例 16 で得られたスズ試薬及びテトラ
 20 キストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに
 準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体と
 して得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.88 - 0.98 (4H, m),
 2.45 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.94 - 3.01 (1H, m), 4.
 25 41 (2H, s), 7.37 - 7.42 (2H, m), 7.51 - 7.56 (1
 H, m), 7.79 (1H, dd, $J = 1.3, 7.9$ Hz), 7.92 - 7.

9 6 (2 H, m)

E S I - M S F o u n d : m / z 3 8 3 . 1 [M + H] +

実施例 1 4 8



5 4 - (2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピルメチル - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾール

1) 5 - ブロモ - 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピルメチル) - 1 - オキソイソインドリンの製造

10 実施例 1 1 6 - 1) で用いたシクロブチルアミン塩酸塩の代わりに 1 - ヒドロキシシクロプロピルメチルアミンを用いるほかは実施例 1 1 6 - 1) と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : 0 . 6 7 - 0 . 7 0 (2 H , m) ,
0 . 8 8 - 0 . 9 1 (2 H , m) , 3 . 7 0 (2 H , s) , 3 . 7 9 (1 H ,
15 s) , 4 . 5 4 (2 H , s) , 7 . 5 5 - 7 . 5 9 (2 H , m) , 7 . 6 3 - 7 . 6 5 (1 H , m) ,

E S I - M S F o u n d : m / z 2 8 4 . 1 [M + H] +

2) 4 - (2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピルメチル - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1 H -

20 [1 , 2 , 3] トリアゾールの製造

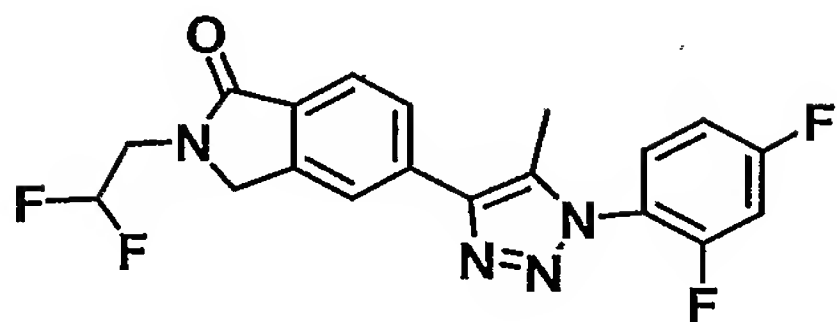
上記 1) で得られた化合物と参考例 4 の化合物 1 - (2 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1 H - [1 , 2 , 3] - トリアゾールを用い実施例 1 1 6 - 2) の方法に従って表題化合物を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : 0 . 7 1 - 0 . 7 4 (2 H , m) ,
25 0 . 9 1 - 0 . 9 4 (2 H , m) , 2 . 4 7 (3 H , d , J = 1 . 7 5 H z) ,
3 . 6 9 (1 H , s) , 3 . 7 8 (2 H , s) , 4 . 6 5 (2 H , s) , 7 . 3 3 - 7 . 4 1 (2 H , m) , 7 . 5 6 - 7 . 6 1 (2 H , m) , 7 . 8 2 - 7 .

8.4 (1H, m), 7.93–7.95 (1H, m), 8.00 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 379.2 [M+H]⁺

(実施例149)



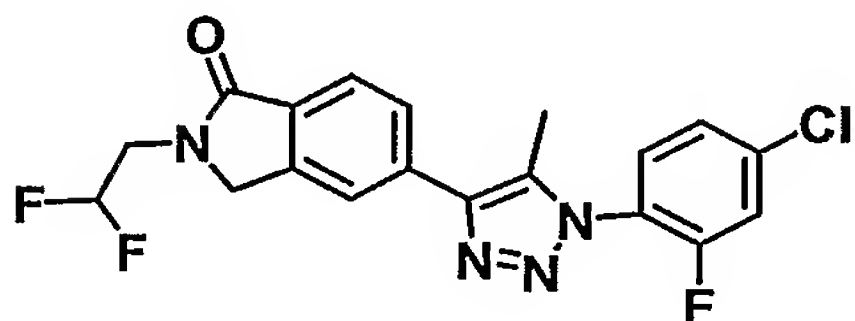
5 4-(2-(2,2-difluoroethyl)-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブromo-2-(2,2-difluoroethyl)-1-oxoisoindolin 28mgと参考例13で製造した1-(2,4-difluorophenyl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazole 60mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晚加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物20mgを白色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ: 2.46 (3H, d, J=1.76Hz), 3.96–4.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 5.89–6.16 (1H, m), 7.09–7.15 (2H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 7.84–7.86 (1H, m), 7.96–8.00 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 391.1 [M+H]⁺

(実施例150)



25 4-(2-(2,2-difluoroethyl)-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

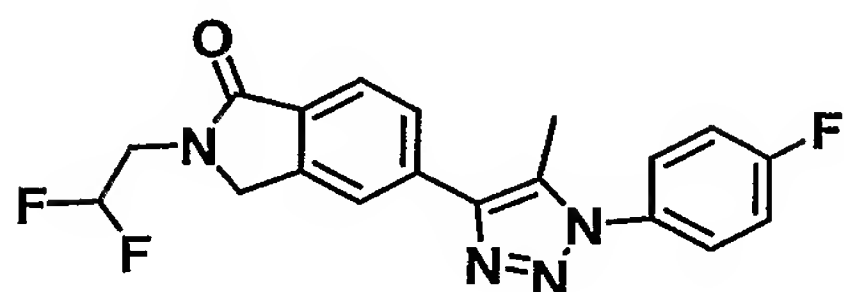
2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例 137-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン 28 mg と参考例 16 で製造した 1-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス

5 タニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 60 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 2/1) にて分離精製し、表題化合物 21 mg を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 4.01 (2H, dt, $J=4.1, 14.6$ Hz), 4.62 (2H, s), 6.02 (1H, tt, $J=51.4, 41$ Hz), 7.39-7.41 (2H, m), 7.52-7.56 (1H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 7.96-7.99 (2H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 407.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 151)



4-(2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-
イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
20 リアゾール

窒素雰囲気下、実施例 137-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2, 2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン 28 mg と参考例 12 で製造した 1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス

25 タニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 60 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン = 2/1)

にて分離精製し、表題化合物 22 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.52 (3H, m), 3.96–4.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 5.88–6.17 (1H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 7.49–7.53 (2H, m), 7.83–7.85 (1H, m), 7.96–7.99 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 373.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 152)

4-(2-(トランス-3-メトキシシクロブチルメチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1

10 H-[1, 2, 3] トリアゾール 及び

4-(2-(シス-3-メトキシシクロブチルメチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 3-メトキシシクロブチルメタノールの製造

15 3-メトキシシクロブチルカルボン酸 500 mg をテトラヒドロフラン 10 mL に溶解した。氷冷下、リチウム水素化アルミニウム 292 mg をゆっくり加え、さらに 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、1 M 塩酸、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=40:60) にて

20 分離精製し、表題化合物 230 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.60–2.45 (5H, m), 3.22–3.24 (3H, m), 3.59–3.66 (2H, m), 3.73–4.00 (1H, m)

2) 3-メトキシシクロブチルメチルアジドの製造

25 上記 1) で得られた 1) 3-メトキシシクロブチルメタノール 220 mg のテトラヒドロフラン溶液に氷冷下、トリエチルアミン 530 μL 続いてメタンスルホンクロライド 220 μL を加え、室温にまで昇温し 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をジメチルホルムアミド 4

m l に溶解しアジ化ナトリウム 245 mg を加え 80℃にて 1.5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝10：90）にて分離精製し、表題化合物 195 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.61–2.60 (5H, m), 3.22 (3H, s), 3.27–3.35 (2H, m), 3.72–4.01 (1H, m)

3) 5-ブロモ- (2- (3-メトキシシクロブチルメチル) -1-オキソ-

10 イソインドリンの製造

上記 2) で得られた 3-メトキシシクロブチルメチルアジド 190 mg をメタノール 8 ml に溶解した。触媒量の 10%パラジウム炭素を加えた後、水素雰囲気下 1.5 時間室温で攪拌した。反応溶液をセライトろ過し、得られたろ液を減圧下濃縮した。得られた残渣をトルエン 3 ml に溶解し、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル 420 mg とトリエチルアミン 1 ml を加え、加熱還流下、一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝80：20）にて分離精製し、表題化合物 98 mg を白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.67–2.67 (5H, m), 3.21 (3H, s), 3.42–4.12 (3H, m), 4.33–4.38 (2H, m), 7.43–7.78 (3H, m)

4) 4- (2- (トランス-3-メトキシシクロブチルメチル) -1-オキソ-

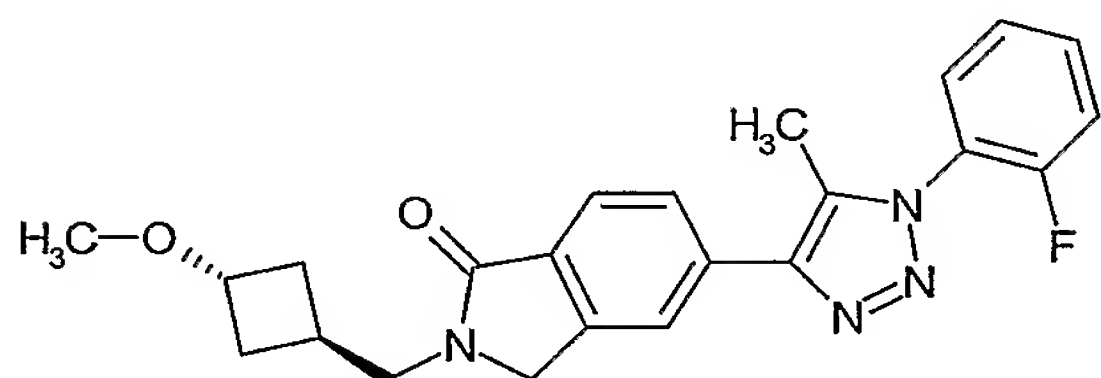
25 ル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール及び

4- (2- (シス-3-メトキシシクロブチルメチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-

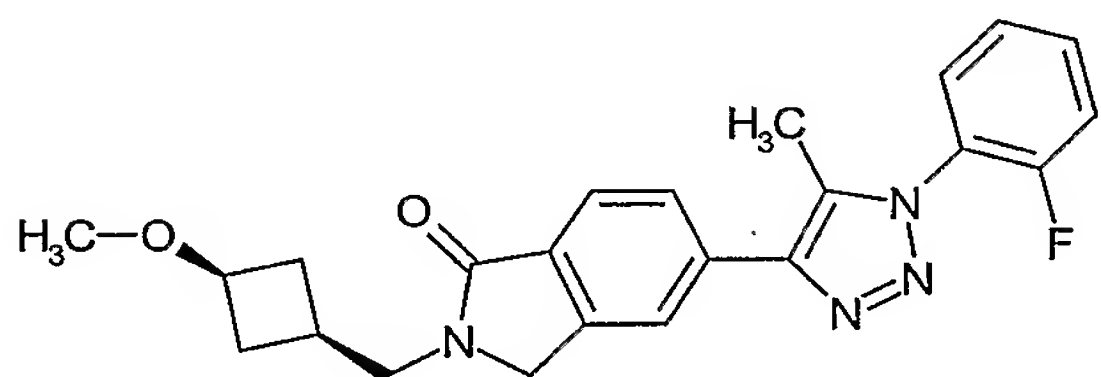
[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 3) で得られた 5-ブロモ- (2- (3-メトキシシクロブチルメチル

ル) - 1 - オキソ - イソインドリンと参考例 4 の化合物 1 - (2 - フルオロフェ
 ニル - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1 H - [1, 2,
 3] - トリアゾールを用い実施例 5 の方法に従って表題化合物のシス、トランス
 5 混合物を得た。得られた混合物を光学活性カラム (ダイセル社製 CHIRALPAK AD-
 H カラム; ヘキサン/エタノール = 400/600) にて分割し、先行画分より、
 表題化合物のトランス体を、後画分より、表題化合物のシス体を得た。

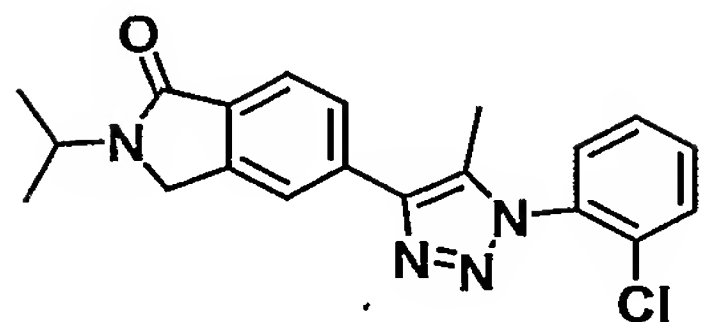


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 2.10–2.18 (4H, m),
 2.46 (3H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 3.24 (3H, s), 3.74 (2
 10 H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 4.11 (1H, quintet, $J=6.3\text{ Hz}$
 z), 4.44 (2H, s), 7.35–7.42 (2H, m), 7.55–7.
 61 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$), 7.9
 5 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s)
 ESI-MS Found: m/z 407.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$



15
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.70–1.82 (2H, m),
 2.15–2.28 (1H, m), 2.42–2.51 (2H, m), 2.46
 (3H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 3.24 (3H, s), 3.69 (2H, d,
 $J=7.2\text{ Hz}$), 3.78 (1H, quintet, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.
 20 46 (2H, s), 7.32–7.41 (2H, m), 7.56–7.62 (2
 H, m), 7.82 (1H, dd, $J=1.5, 8.1\text{ Hz}$), 7.94 (1H,
 d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.99 (1H, s)
 ESI-MS Found: m/z 407.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 1 5 3)



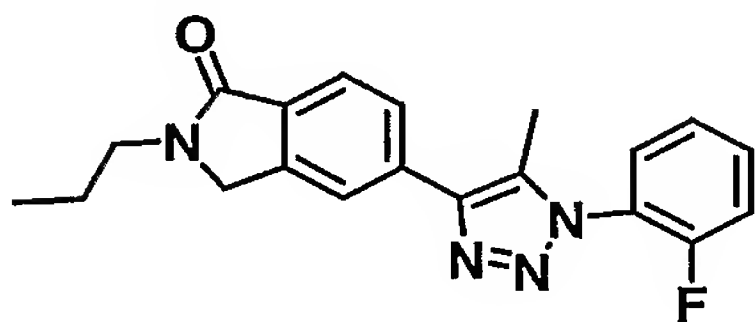
4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

- 5 窒素雰囲気下、実施例 1 1 2-1) で得られた 5-ブロモ-2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン 50 mg と参考例 2 5 で製造した 1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 100 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 22 mg を加え、一晚加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セ
- 10 ライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物 18 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ 3 Hz), 2.41 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.68-4.75 (1H, m), 7.50-7.51 (2H, m), 7.54-7.58 (1H, m), 7.64-7.66 (1H, m), 7.81-7.84 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 8.05 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 367.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 1 5 4)



20

4-(2-n-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

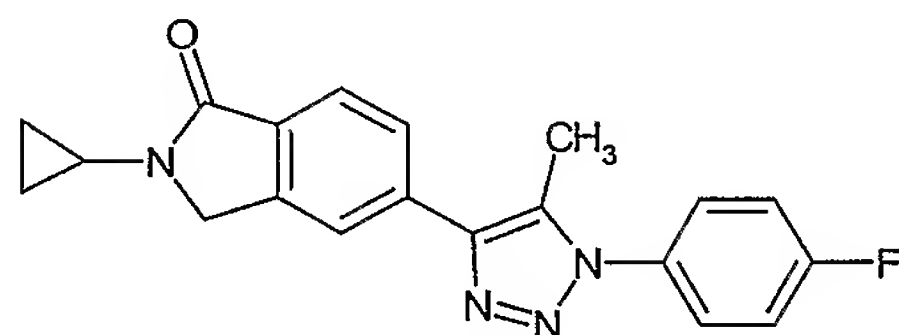
- 窒素雰囲気下、実施例 8 5-1) で得られた 5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソイソインドリン 25 mg と参考例 1 1 で製造した 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリア
- 25

ゾール 56 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物 9 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.97–1.01 (3H, m), 1.71–1.76 (2H, m), 2.47 (3H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 3.60–3.64 (2H, m), 4.46 (2H, s), 7.35–7.41 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.80–7.82 (1H, m), 7.94–7.96 (1H, m), 8.01 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 155)



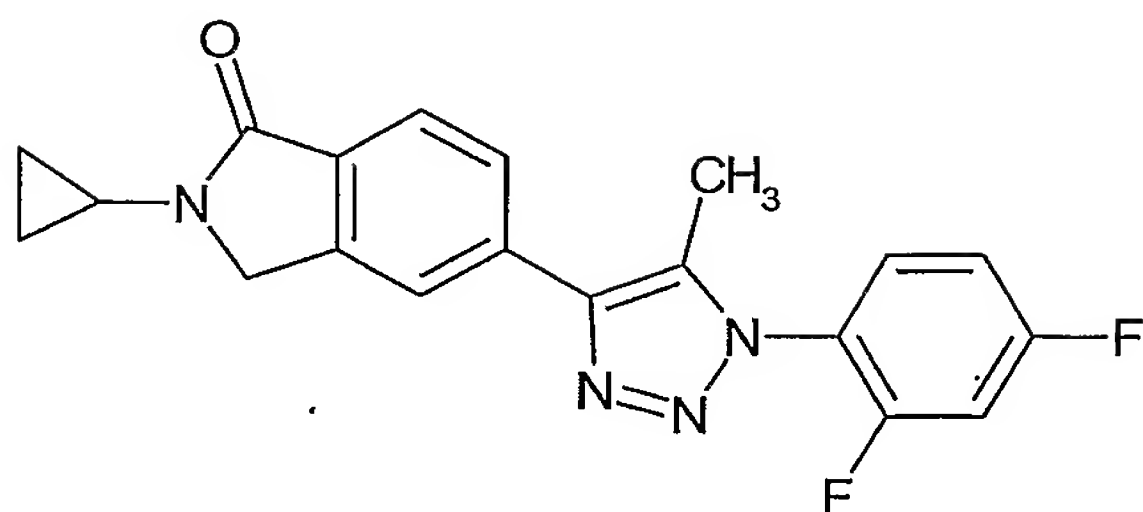
4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 49 で得られたハロゲン体と参考例 12 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.87–0.99 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.95–3.05 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.27–7.32 (2H, m), 7.49–7.53 (2H, m), 7.76–7.79 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.95 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 156)



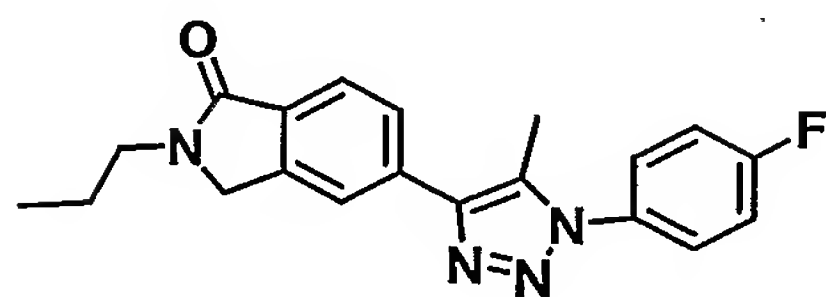
4-(2-シクロプロピル-1-オキソイソインドルン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例49で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz、CDCl₃) δ: 0.88-0.98 (4H, m), 2.45 (3H, d, J=1.7Hz), 2.95-3.05 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.08-7.17 (2H, m), 7.54-7.61 (1H, m), 7.79 (1H, d, J=8.1Hz), 7.93 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 367.1 [M+H]⁺

15 (実施例157)



4-(2-プロピル-1-オキソイソインドルン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

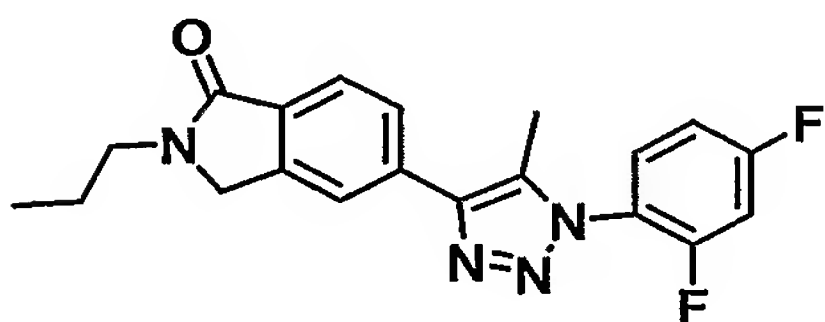
- 20 窒素雰囲気下、実施例85-1)で得られた5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソイソインドルン25mgと参考例12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール56mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム11mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト

濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝２／１）にて分離精製し、表題化合物 10 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.68–1.78 (2H, m), 2.51 (3H, m), 3.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.46 (2H, s), 7.26–7.30 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 7.77–7.79 (1H, m), 7.93–7.98 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 351.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

10 (実施例 158)



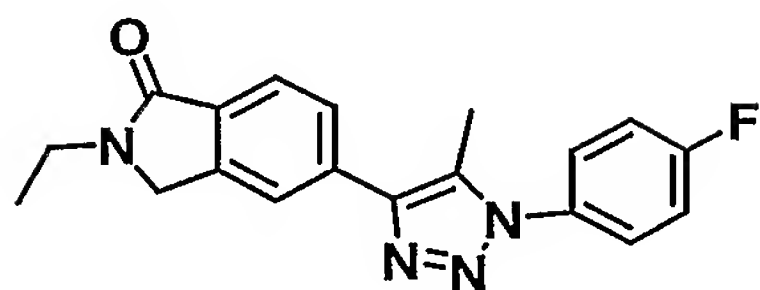
4-(2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例 85-1) で得られた 5-ブロモ-2-プロピル-1-オキソイソインドリン 25 mg と参考例 13 で製造した 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 56 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝２／１）にて分離精製し、表題化合物 13 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, d, $J = 7.4$ Hz), 1.69–1.78 (2H, m), 2.45 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 3.62 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 4.46 (2H, s), 7.09–7.16 (2H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 7.79–7.81 (1H, m), 7.93–7.96 (1H, m), 7.99 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 369.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(実施例 159)



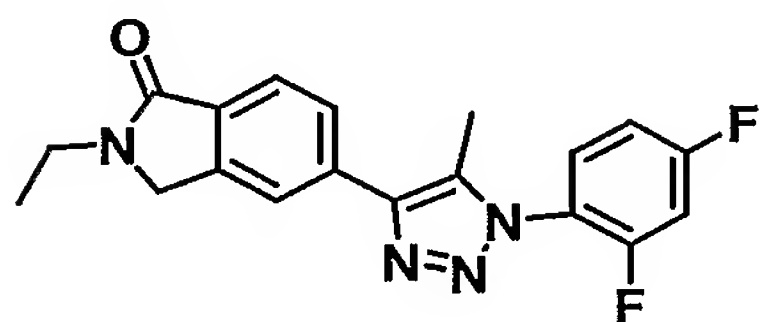
4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フル
オロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 窒素雰囲気下、実施例 26-1) で得られた 5-ブロモ-2-エチル-1-オ
キソイソインドリン 150 mg と参考例 12 で製造した 1-(4-フルオ
ロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリ
アゾール 240 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパ
ラジウム 72 mg を加え、一晚加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライ
10 ト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) にて分離精製し、表題
化合物 76 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.69-3.74 (2H, m), 4.47
15 (2H, s), 7.27-7.31 (2H, m), 7.50-7.53 (2H, m), 7.77-7.79 (1H, M), 7.93-7.95 (1H, M), 7.99 (1H, M)

ESI-MS Found: m/z 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 160)



20

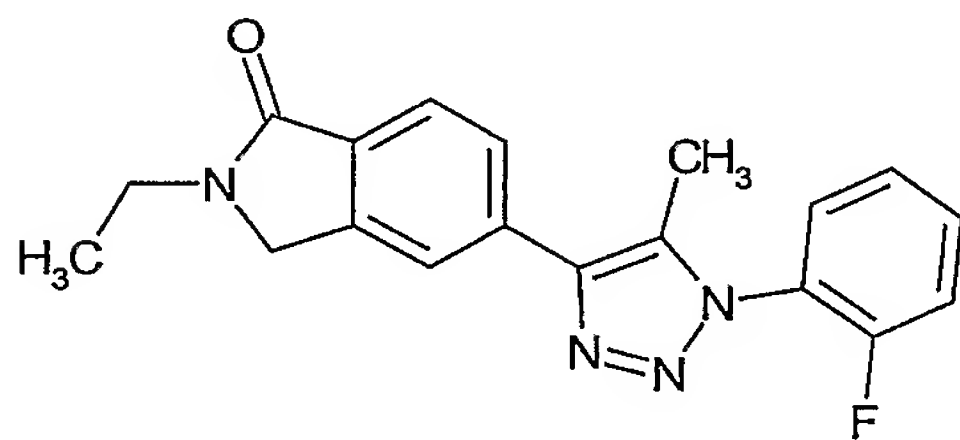
4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2,4-ジ
フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 窒素雰囲気下、実施例 26-1) で得られた 5-ブロモ-2-エチル-1-オ
キソイソインドリン 150 mg と参考例 13 で製造した 1-(2,4-ジフル
25 オロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]

トリアゾール 252 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 72 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、
5 表題化合物 70 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 2.46 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.72 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.47 (2H, s), 7.09–7.16 (2H, m), 7.55–7.61 (1H, m), 7.79–7.81 (1H, m), 7.93–7.95 (1H, m), 8.00 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 355.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 161)

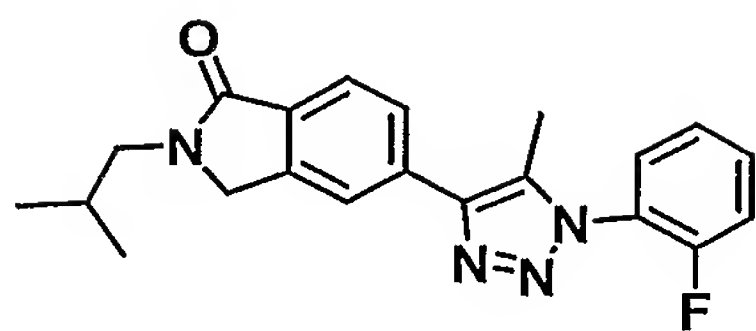


4-(2-エチル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フル
15 オロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 72 で得られたハロゲン体と参考例 4 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.47 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.72 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.48 (2H, s), 7.33–7.42 (2H, m), 7.51–7.62 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.95 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.01 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 337.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 162)



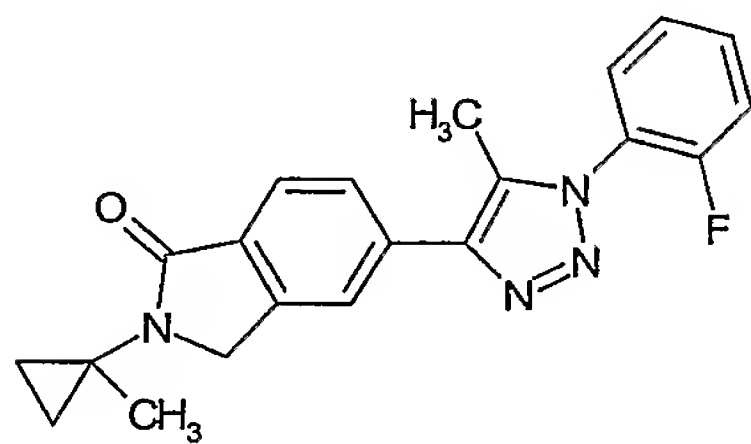
4-(2-(2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 窒素雰囲気下、実施例 89-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン 27 mg と参考例 4 で製造した 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 56 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 mg を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物 21 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 9.99 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 2.04–2.13 (1H, m), 2.47 (3H, d, $J=1.9$ Hz), 3.46 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 4.47 (2H, s), 7.3–7.412 (2H, m), 7.56–7.61 (2H, m), 7.81–7.83 (1H, m), 7.94–7.96 (1H, m), 8.00 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 365.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 163)



20

4-(2-(1-メチルシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-(1-メチルシクロプロピル)-1-オキソイソイン

ドリンの製造

1-メチルーシクロプロピルアミン 300 mg を 10%塩酸メタノール 10 ml に溶解し、室温にて 10 分間攪拌後、減圧濃縮した。得られた残渣をトルエン 5 ml に溶解し、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル 540 mg とトリエチルアミン 5 ml を加え、加熱還流下、一晚攪拌した。反応液を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝80：20）にて分離精製し、表題化合物 98 mg を白色固体として得た。

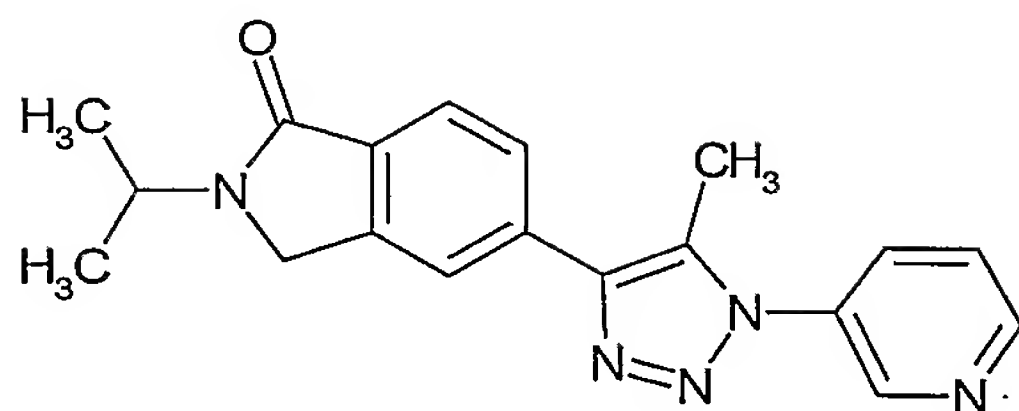
10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.78–0.84 (2H, m), 1.00–1.06 (2H, m), 1.42 (3H, s), 4.35 (2H, s), 7.55–7.69 (3H, m)

2) 4-(2-(1-メチルーシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-(1-メチルーシクロプロピル)-1-オキソイソインドリンと参考例 4 の化合物 1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例 5 の方法に従って表題化合物を得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.82–0.88 (2H, m), 1.05–1.11 (2H, m), 1.47 (3H, s), 2.46 (2H, d, $J=1.8\text{ Hz}$), 4.46 (2H, s), 7.32–7.42 (2H, m), 7.55–7.63 (2H, m), 7.81 (1H, dd, $J=1.2, 8.1\text{ Hz}$), 7.92 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s)

25 ESI-MS Found: m/z 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 164)

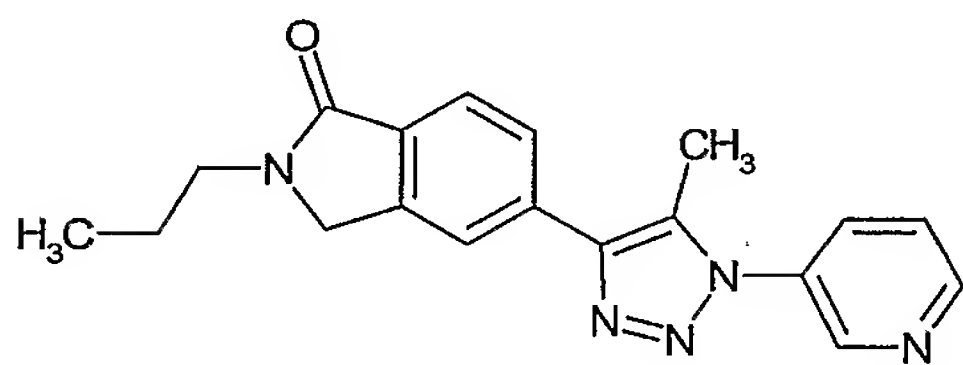


4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(ピ
リジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例36で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキ
5 ストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準
じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし
て得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.58 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.72 (1H, s e
10 p t, $J=6.8$ Hz), 7.57–7.61 (1H, m), 7.78–7.82 (1H, m), 7.93–7.99 (3H, m), 8.81–8.86 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 334.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例165)



15

4-(2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(ピリジ
ン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

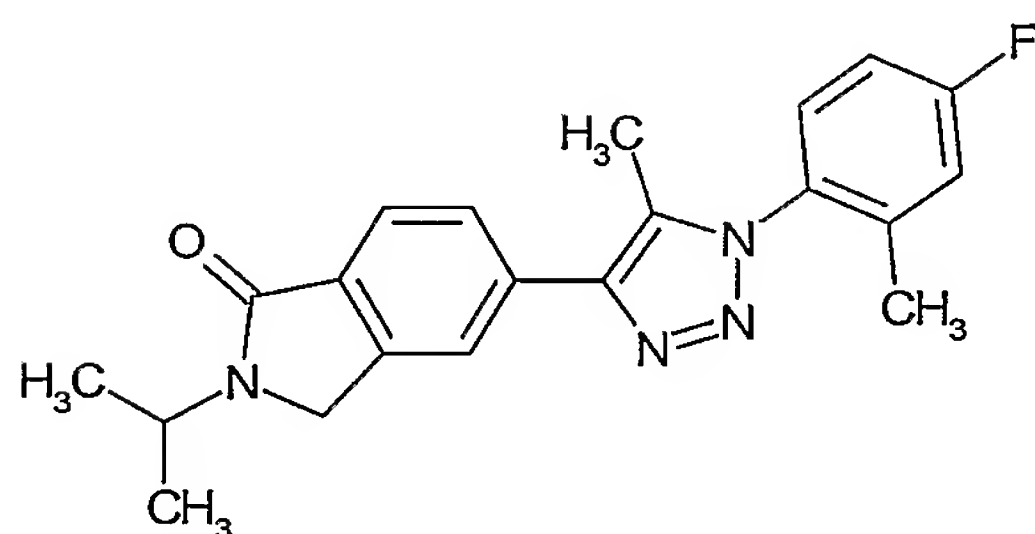
実施例85で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキ
ストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準
20 じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし
て得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.3$ Hz), 1.73 (2H, s e p t, $J=7.3$ Hz), 2.58 (3H, s),

3. 63 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 4. 47 (2H, s), 7. 52–7. 600 (1H, m), 7. 79 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7. 92–7. 99 (3H, m), 8. 81–8. 85 (2H, m)

APCI-MS Found: m/z 334. 2 $[M+H]^+$

5 (実施例166)



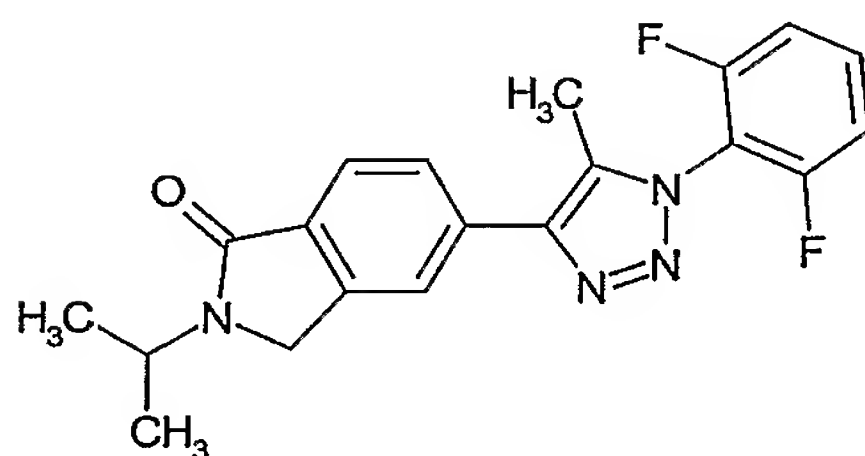
4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

10 実施例36で得られたハライドと参考例17で得られたスズ試薬1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 33 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2. 11 (3H, s), 2. 36 (3H, s), 4. 43 (2H, s),
15 4. 68–4. 75 (1H, m), 7. 06–7. 16 (2H, m), 7. 26–7. 31 (1H, m), 7. 80–7. 96 (2H, m), 8. 04 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 365. 2 $[M+H]^+$

(実施例167)



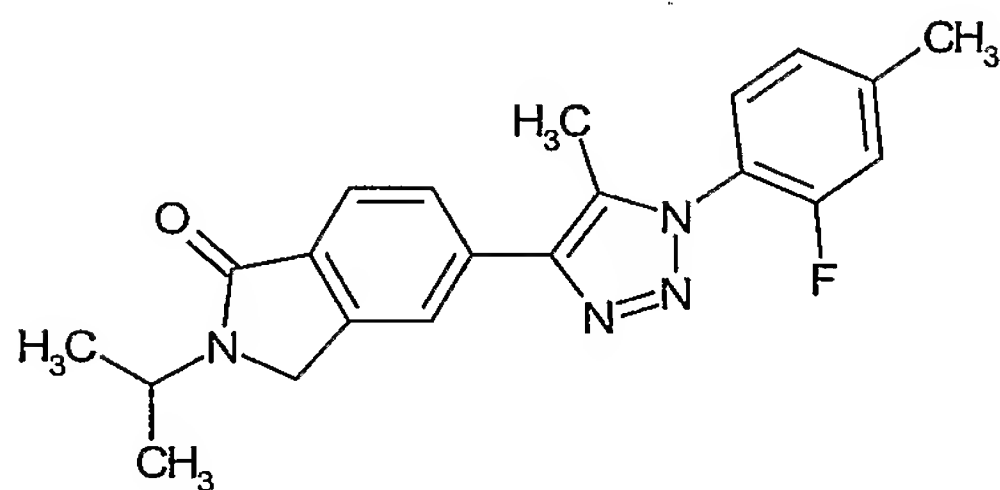
20

4-(2-isopropyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(2,6-difluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

実施例 36 で得られたハライドと参考例 18 で得られたスズ試薬 1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.45 (3H, s), 4.43 (2H, s), 4.68–4.75 (1H, m), 7.20 (2H, dt, $J=1.6, 8.8$ Hz), 7.55–7.62 (1H, m), 7.79–7.97 (2H, m), 8.03 (1H, s)
- 10 ESI-MS Found: m/z 369.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 168)



4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]

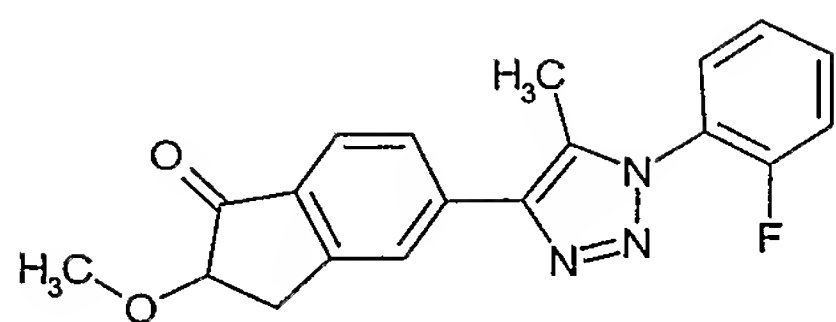
15 トリアゾール

実施例 36 で得られたハライドと参考例 19 で得られたスズ試薬 1-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.44 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 2.49 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.67–4.75 (1H, m), 7.14–7.19 (2H, m), 7.44 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.79–7.95 (2H, m), 8.01 (1H, s)
- 20

ESI-MS Found: m/z 365.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (実施例 169)



4-(2-メトキシ-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-メトキシ-1-インダノンの製造

- 5 5-ブロモ-1-インダノン 100 mg のアセトニトリル 15 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 232 mg を室温で加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール 20 ml に溶解し終夜還流した。反応液を
- 10 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) にて精製して表題化合物を白色固体として 59 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.00 (1H, dd, J = 4.8, 17.1 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 7.5 Hz), 4.16 (1H, dd, J = 4.8, 7.5 Hz), 7.52-7.66 (3H, m)

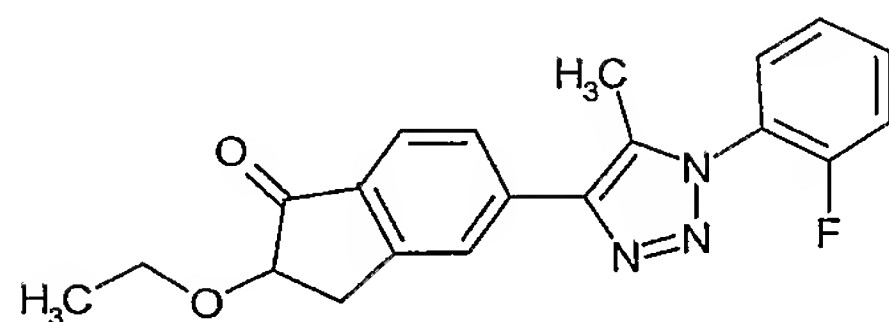
2) 4-(2-メトキシ-1-オキソインダン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

- 上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-メトキシ-1-インダノンと参考例 4 の化合物 1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルス
- 20 タニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例 1 の方法に従って表題化合物を得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2.48 (3H, d, J = 1.8 Hz), 3.09 (1H, dd, J = 4.5, 16.8 Hz), 3.60 (1H, dd, J = 7.5, 16.8 Hz), 3.67 (3H, s), 4.25 (1H, dd, J = 4.5, 7.5 Hz), 7.32-7.41 (2H, m), 7.56-7.61 (2H, m), 7.80-7.89 (2H, m), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 338.2 $[M+H]^+$

(実施例 170)



4-(2-エトキシ-1-インダノン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-エトキシ-1-インダノンの製造

5-ブロモ-1-インダノン 130 mg のアセトニトリル 20 ml 溶液に [ヒドロキシ (p-ニトロベンゼンスルホニルオキシ) ヨード] ベンゼン 310 mg を室温で加えた後、3時間加熱還流した。反応液を室温に戻したのち、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をエタノール 20 ml に溶解し終夜還流した。反応液を室温に戻し、溶媒を減圧留去、酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 95 : 5) にて精製して表題化合物を白色固体として 84 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.96–3.04 (1H, m), 3.42–3.52 (1H, m), 3.68–3.78 (1H, m), 3.94–4.04 (1H, m), 4.22–4.27 (1H, m), 7.50–7.68 (3H, m)

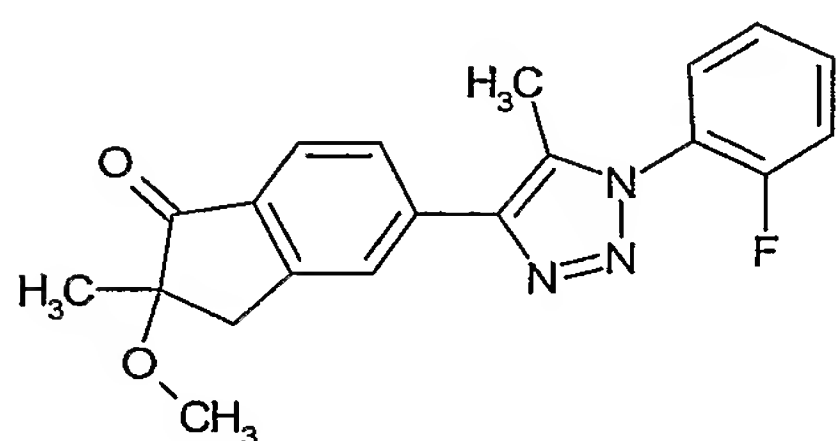
2) 4-(2-エトキシ-1-インダノン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記 1) で得られた 5-ブロモ-2-エトキシ-1-インダノンと参考例 4 の化合物 1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例 1 の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.47 (3H, d, $J = 1.8$ Hz), 3.10 (1H, dd, $J = 4.5, 17.1$ Hz), 3.59 (1H, dd, $J = 7.5, 17.1$ Hz),

3. 72–3. 83 (1H, m), 3. 96–4. 07 (1H, m), 4. 34 (1H, dd, J=4. 5, 7. 5 Hz), 7. 31–7. 42 (2H, m), 7. 55–7. 61 (2H, m), 7. 79–7. 89 (2H, m), 7. 95 (1H, s)

5 ESI-MS Found: m/z 352. 2 [M+H]⁺
(実施例171)



4-(2-メトキシ-2-メチル-1-インダノン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

10 4-((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 及び 4-((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキシインダン-5-イル)-1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

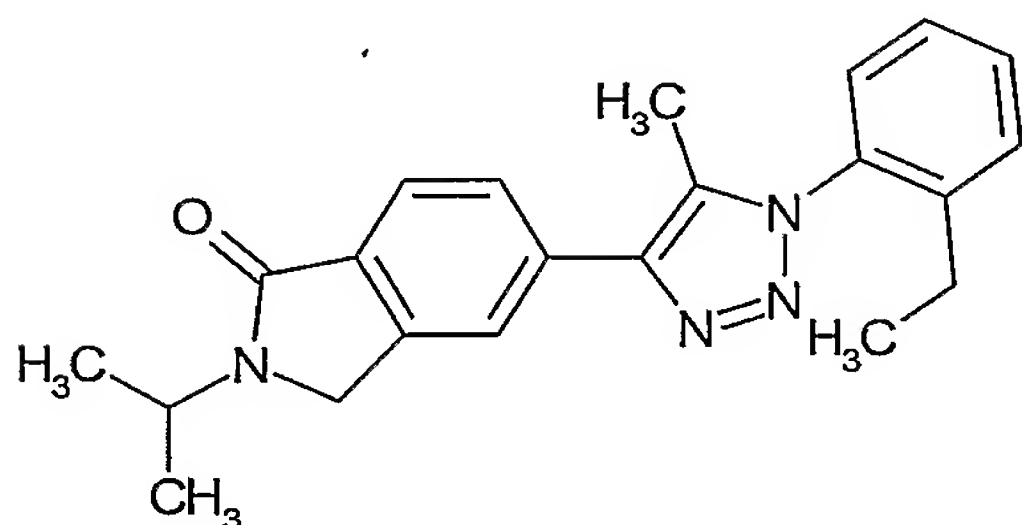
15 実施例53-2)で得られた5-ブromo-2-メトキシ-2-メチル-1-インダノンと参考例4の化合物1-(2-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例1の方法に従って表題化合物のラセミ体を得た。得られた混合物を光学活性カラム(ダイセル社製CHIRALPAK AD-Hカラム;ヘキサン/エタノール=500/500)にて光学分割し、先行画分より、便宜上、表題化合物の(2S*, 2R*)体と称する化合物を、後画分より、便宜上、表題化合物の(2R*, 2S*)体と称する化合物を共に白色固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1. 49 (3H, s), 2. 48 (3H, d, J=1. 8 Hz), 3. 15 (1H, d, J=17. 1 Hz), 3. 33 (3H, s), 3. 45 (1H, d, J=17. 1 Hz), 7. 32–7. 43 (2H, m), 7. 56–7. 63 (2H, m), 7. 80–7. 84 (1

H, m), 7.89 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 352.2 $[M+H]^+$

(実施例 172)



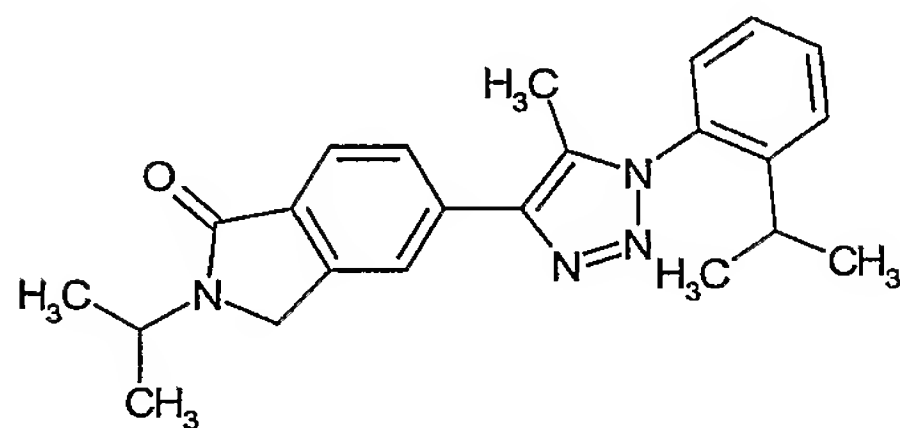
5 4-(2-isopropyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroindolizin-5-yl)-1-(2-ethylphenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

実施例 36 で得られたハライドと参考例 20 で得られたスズ試薬 1-(2-ethylphenyl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]-triazole を用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.40 (2H, q, $J=7.4, 15.0$ Hz), 4.42 (2H, s), 4.67-4.77 (1H, m), 7.36-7.57 (3H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.94 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J=0.8$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 361.3 $[M+H]^+$

(実施例 173)



20 4-(2-isopropyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroindolizin-5-yl)-1-(2-isopropylphenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

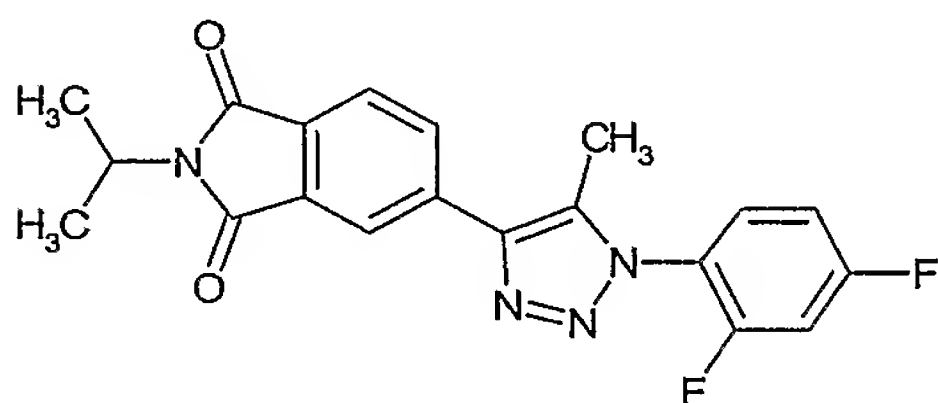
実施例 36 で得られたハライドと参考例 21 で得られたスズ試薬 1-(2-isopropylphenyl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazole を用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

ソプロピルフェニル) - 5 - メチル - 4 - トリブチルスタニル - 1H - [1, 2, 3] - トリアゾールを用い実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.19 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 1.33 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.37 (3H, s), 2.49 - 2.56 (1H, m), 4.43 (2H, s), 4.68 - 4.76 (1H, m), 7.21 - 7.26 (1H, m), 7.38 (1H, dt, $J=2.0, 7.4$ Hz), 7.53 - 7.80 (2H, m), 7.84 (1H, d, $J=6.4$ Hz), 7.91 - 7.97 (1H, m), 8.07 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 375.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 174)



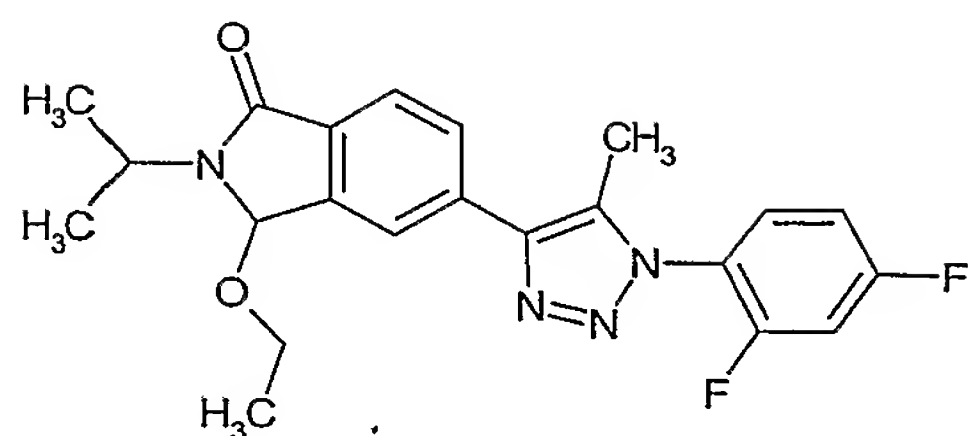
4 - (2 - イソプロピル - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール

15 実施例 119 で得られた化合物 37 mg を酢酸 2.0 ml に溶解し、酢酸ナトリウム 41 mg、臭素 3 滴加え室温にて 20 分攪拌した。飽和炭酸水素水、酢酸エチルを加えた後、有機層を分離、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 50 : 50) により精製し表題化合物を 19.5 mg 白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、 CDCl_3) δ : 1.52 (6H, d, $J=6.9$ Hz), 2.48 (3H, d, $J=1.8$ Hz), 4.57 (1H, sept, $J=7.0$ Hz), 7.09 - 7.19 (2H, m), 7.51 - 7.62 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 8.24 (1H, dd, $J=1.5, 7.8$ Hz)

25 ESI-MS Found: m/z 383.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 175)



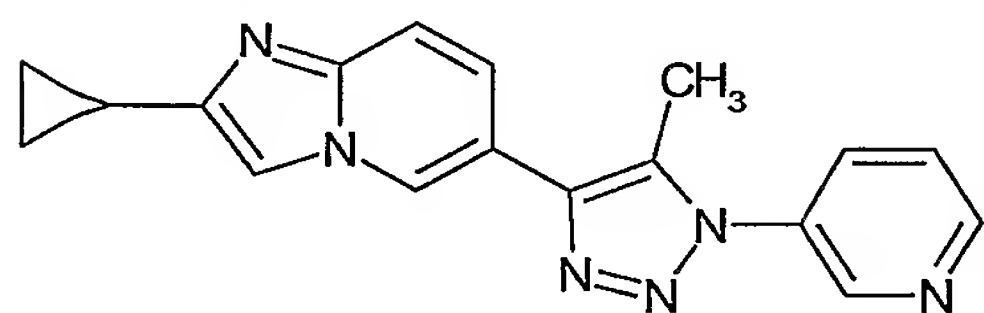
4-(2-イソプロピル-3-エトキシ-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

5 実施例 174 の副生成物として表題化合物を 9.2 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.13 (3H, t, $J=7.0$ Hz), 1.42 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 1.45 (3H, d, $J=6.9$ Hz), 2.45 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.01–3.12 (1H, m), 3.27–3.40 (1H, m), 4.45 (1H, sept, $J=6.9$ Hz), 7.08–7.19 (2H, m), 7.51–7.61 (1H, m), 7.83–7.91 (2H, m), 8.01 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 435.1 $[\text{M}+\text{Na}]$

(実施例 176)



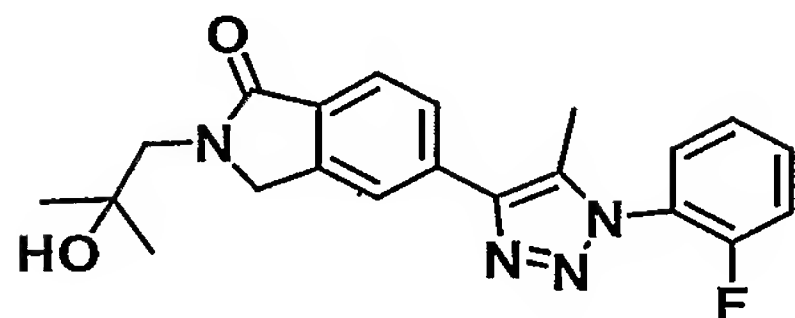
15 4-(2-シクロプロピル-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 48 で得られたハロゲン体と参考例 6 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.96–1.04 (4H, m), 2.01–2.05 (1H, m), 2.55 (3H, s), 7.45–7.49 (2H, m), 7.52–7.63 (2H, m), 7.91–7.95 (1H, m), 8.51–8.52 (1H, m), 8.81–8.84 (2H, m)

ESI-MS Found : m/z 317.2 [M+H]⁺

(実施例 177)



4-(2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,

2, 3] triazole

1) 5-bromo-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1, 2, 3] triazole

10 窒素雰囲気下、4-bromo-2-bromomethyl安息香酸メチル 3.4 g をトルエンに溶解し、2-hydroxy-2-methylpropylアミンとトリエチルアミン 4.85 ml を加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物 3.73 g を白色固体として得た。

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (6H, s), 2.76 (1H, s), 3.59 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.60-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, d, J=8.4 Hz)

ESI-MS Found : m/z 286.1 [M+H]⁺

2) 4-(2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1, 2, 3] triazole

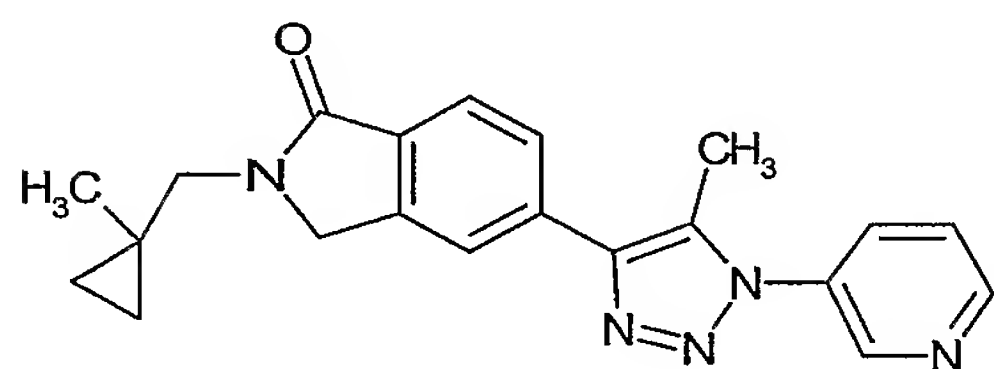
20 [1, 2, 3] triazoleの製造

25 窒素雰囲気下、上記 1) で得られた 5-bromo-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-1-oxisoindolin-5-yl)-1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1, 2, 3] triazole 106 mg と参考例 4 で製造した 1-(2-fluorophenyl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1, 2, 3] triazole 100 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 43 mg を加え、6 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）

にて分離精製し、表題化合物 73 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.47 (3H, d, $J=1.7\text{ Hz}$), 3.13 (1H, s), 3.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.33–7.41 (2H, m), 7.56–7.61 (2H, m), 7.83–7.85 (1H, m), 7.95–7.97 (1H, m), 8.00 (1H, br)

ESI-MS Found: m/z 381.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 178)

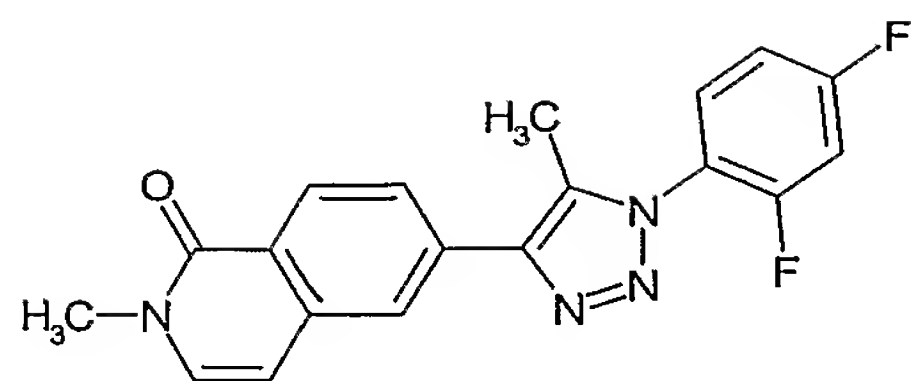


10 4-(2-(1-メチル-シクロプロピルメチル)-1-オキソ-イソインドリ
ン-5-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,
3]トリアゾール

実施例 130 で得られたハロゲン体と参考例 6 で得られたスズ試薬及びテトラ
キストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに
15 準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体と
して得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.43–0.51 (2H, m), 0.54–0.87 (2H, m), 1.07 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.52–7.61 (1
20 H, m), 7.81 (1H, dd, $J=1.6, 7.7\text{ Hz}$), 7.93–7.99 (3H, m), 8.81–8.86 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 360.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 179)

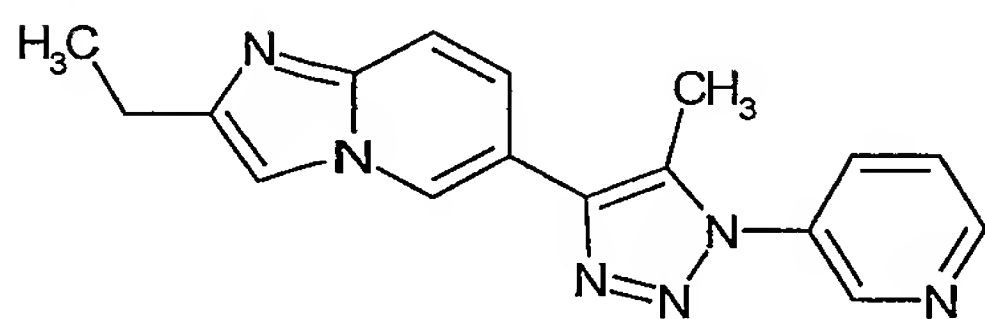


4-(2-メチルー1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例94で得られたハライドと参考例13で得られたスズ試薬1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.49 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.63 (3H, s), 6.57 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.10-7.71 (4H, m), 7.88 (1H, dd, $J=2.0, 8.4$ Hz), 8.01 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=8.4$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 353.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例180)



4-(2-エチルーイミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチルー1H-[1,2,3]トリアゾール

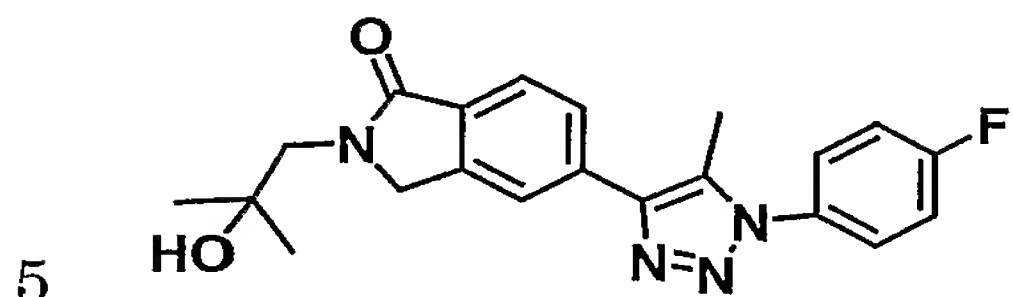
実施例95で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.55 (3H, s), 2.86 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.49 (1H, dd, $J=2.0, 9.4$ Hz), 7.52-7.61 (1H, m), 7.63-7.66 (1H, d, $J=9.4$ Hz),

7. 9 2 – 7. 9 5 (1 H, m) , 8. 5 4 (1 H, d, J = 1. 7 Hz) , 8. 5 4 – 8. 8 5 (2 H, m)

ESI-MS Found: m/z 305.2 [M+H]⁺

(实施例 181)



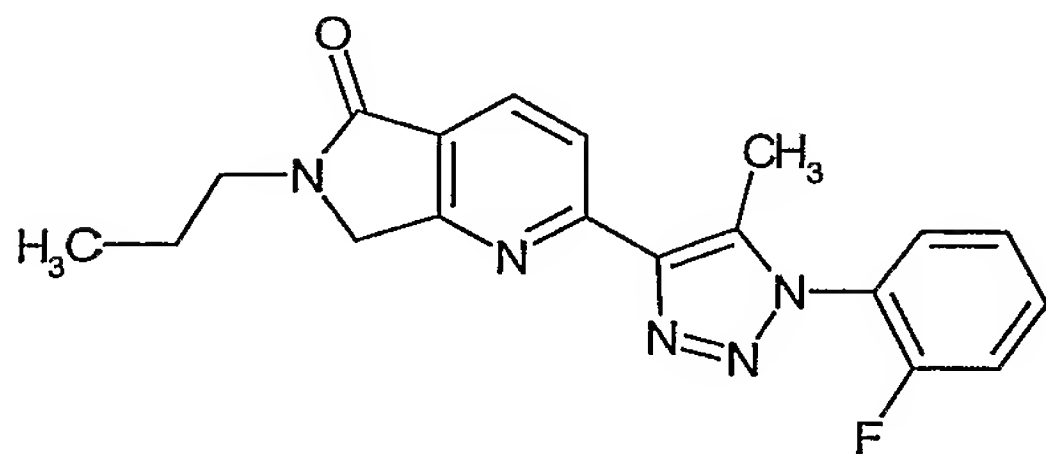
4 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 - オキソ - イソイン
ドリン - 5 - イル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1H - [1,
2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例 177-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2-ヒドロ
キシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン 85 mg と参考例
12 で製造した 1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス
タニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 100 mg をトルエンに溶解し、テ
トラキストリフェニルホスフィンパラジウム 35 mg を加え、6 時間加熱還流し
た。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減
圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキ
サン=1／2）にて分離精製し、表題化合物 31 mg を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (6H, s), 2.52 (3H, s), 3.08 (1H, s), 3.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.27–7.31 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 7.80–7.82 (1H, m), 7.95–7.98 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 381.2 [M+H]⁺

(实施例 182)



1 - (2-フルオロフェニル) - 4 - (6-プロピル-6, 7-ジヒドロ-5

H-ピロロ [3, 4-b] ピリジン-5-オン-2-イル) -5-メチル-1
H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 2-(ベンジルオキシ)-6-プロピル-5H-ピロロ [3, 4-b] ピリ
ジン-5, 7 (6H) -ジオンの製造

5 2-(ベンジルオキシ) フロ [3, 4-b] ピリジン-5, 7-ジオン 510 m
g をトルエン 10 ml に溶かし、プロピルアミン 354 mg、トリエチルアミン
835 μ l を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、
得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝
50：50) にて精製して表題化合物を白色固体として 56 mg 得た。

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.63-1.79 (2H, m) 3.68 (2H, t, J = 7.3 Hz), 5.07 (2H, s), 7.03 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.30-7.52 (5H, m), 7.98 (1H, d, J = 8.3 Hz)

ESI-MS Found : m/z 297.2 [M+H]⁺

15 2) 2-(ベンジルオキシ)-6-プロピル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ
[3, 4-b] ピリジン-5-オンの製造

上記 1) で得られた化合物 23 mg を酢酸 1.0 ml に溶解し、亜鉛 20 mg を
加え 80°C にて 1.5 時間攪拌した。得られた混合物を室温まで冷却後、水、3
N 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、生成物を酢酸エチルにて抽出した。無水
20 硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルム 2.
0 ml に溶解し、トリエチルシラン 127 μ l 加え、0°C に冷却後、トリフルオ
ロ酢酸 30 μ l を滴下した。室温にて終夜攪拌した後、溶媒を減圧留去、得られ
た残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、有機層を無水
25 硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩基性薄層シリ
カゲルクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル＝50：50) で精製し表題
化合物を 14.2 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.97 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.60-1.80 (2H, m) 3.58 (2H, t, J = 7.3 Hz), 4.32 (2H, s), 5.44 (2H, s), 6.84 (1H, d,

$J = 8.3 \text{ Hz}$), $7.25 - 7.49$ (5H, m), 7.96 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 283.2 $[M+H]^+$

3) 5-オキソ-6-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-

5 b] ピリジン-2-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

上記2) で得られた化合物 12mg をメタノール 2.5ml に溶解し、10% パラジウム炭素 10mg を加え、水素雰囲気下 6 時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣を塩化メチレン 1ml に溶解し、0°C に冷却後、ピリジン 50 μ l、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 15 μ l を加えた。

10 室温にて 2 時間攪拌後、水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して、表題化合物を粗精製物として得た。

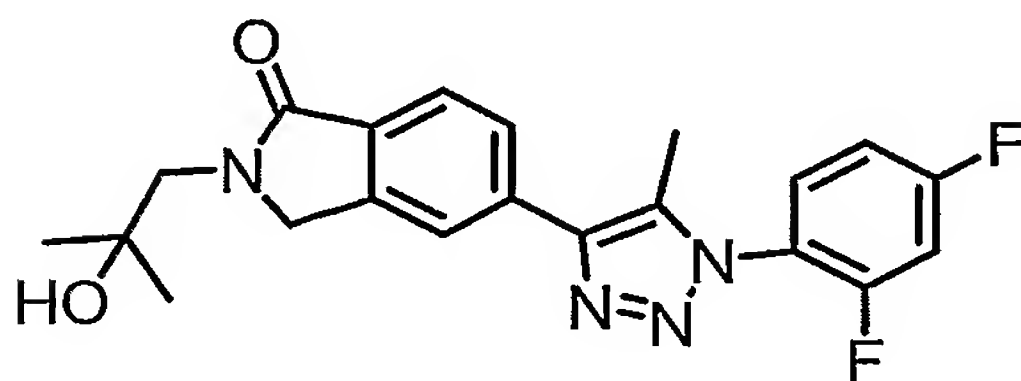
4) 1-(2-フルオロフェニル)-4-(6-プロピル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-5-オン-2-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

15 上記3) で得られた化合物と参考例4で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 1.71-1.77 (2H, m), 2.68 (3H, d, $J = 1.7 \text{ Hz}$), 3.65 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 4.47 (2H, s), 7.32-7.41 (2H, m), 7.52-7.62 (2H, m), 8.20 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.38 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 352.2 $[M+H]^+$

(実施例 183)



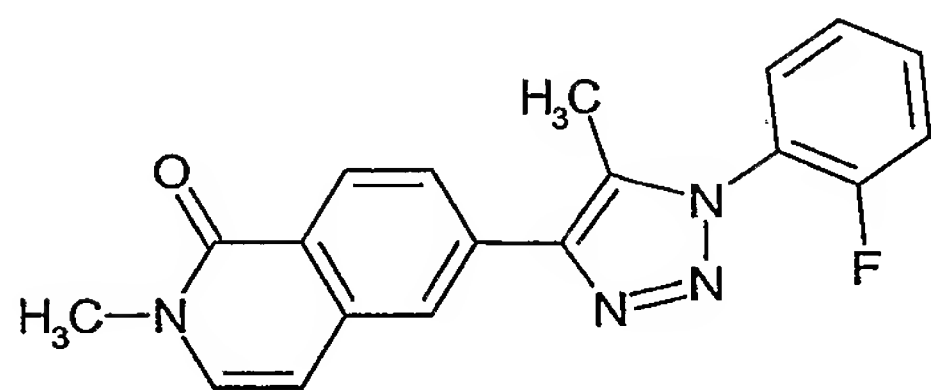
4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1-オキソ-イソイン

ドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例177-1)で得られた5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン85mgと参考例513で製造した1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール100mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム35mgを加え、6時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／ヘキサン=1／2)にて分離精製し、表題化合物20mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.46 (3H, d, $J=1.76\text{ Hz}$), 3.08 (1H, s), 3.65 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.10-7.12 (2H, m), 7.52-7.59 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 7.95-7.99 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 399.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例184)



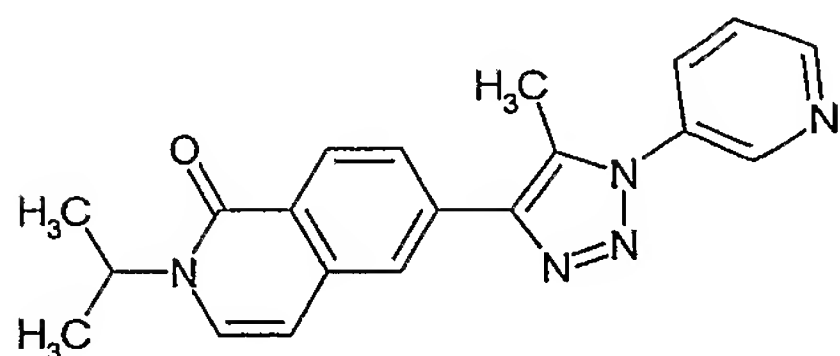
4-(2-メチル-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例94で得られたハライドと参考例13で得られたスズ試薬1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.50 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.64 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.

1.2 (1H, d, $J = 7.6 \text{ Hz}$), 7.32–7.42 (2H, m), 7.55–7.62 (2H, m), 7.90 (1H, dd, $J = 2.0, 8.4 \text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J = 1.6 \text{ Hz}$), 8.69 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$)

5 ESI-MS Found: m/z 335.1 $[M+H]^+$
(実施例 185)



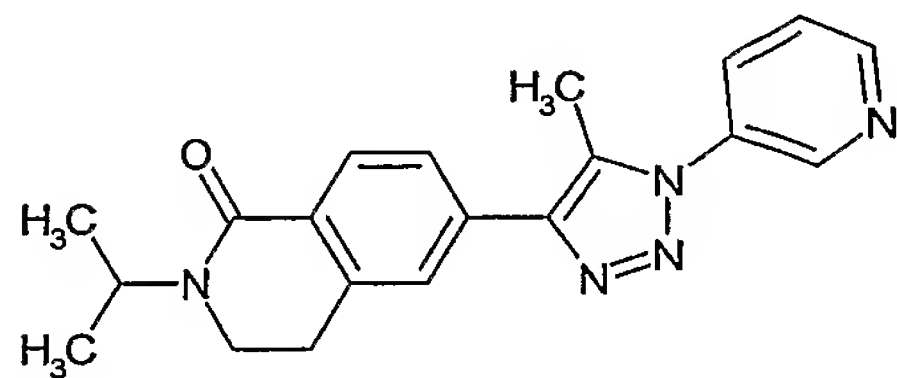
4-(2-isopropyl-1-oxoisoquinolin-6-yl)-1-(pyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

10 実施例 101 で得られたハライドと参考例 6 と同様のアルキルスズ化合物 1-(pyridin-3-yl)-5-methyl-4-tributylstannyl-1H-[1,2,3]triazole を用い、実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.23 (6H, d, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 2.56 (3H, m), 3.04 (2H, t, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.49 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 5.09–5.15 (1H, m), 7.55–7.60 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J = 1.6, 8.4 \text{ Hz}$), 7.74 (1H, d, $J = 0.8 \text{ Hz}$), 7.91–7.95 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 8.79–8.85 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 348.2 $[M+H]^+$

20 (実施例 186)



4-(2-isopropyl-3,4-dihydroisoquinolin-6-yl)-1-(pyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

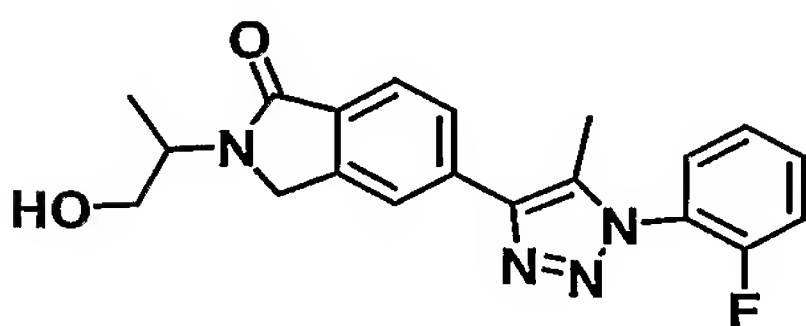
ゾール

4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル) -1- (ピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 25 mg のエタノール 10 ml 溶液にパラジウムカーボン 50 mg を加えた後、水素加圧 4
5 気圧下にて水素添加を行った。8 時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1) にて分離精製し表題化合物 23 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.42 (6H, d, $J=6.8$ Hz), 2.60 (3H, s), 5.38–5.48 (1H, m), 6.64
10 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.56–7.61 (1H, m), 7.86 (1H, dd, $J=1.6, 8.4$ Hz), 7.92–7.97 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.56 (1H, d, 8.4 Hz), 8.80–8.87 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 346.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (実施例 187)



4- (2- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

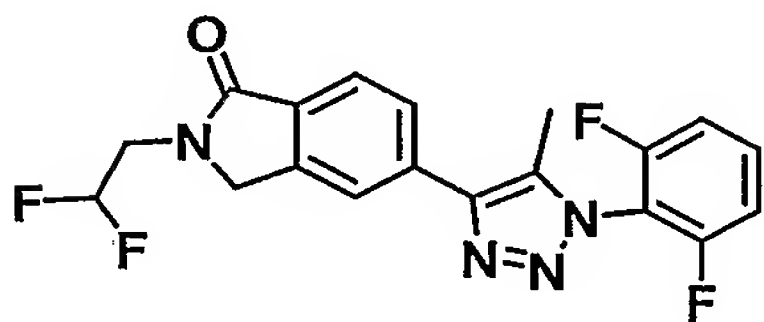
20 窒素雰囲気下、実施例 76-1) で得られた 5-ブromo-2- (2-ヒドロキシ-1-メチル-エチル) -1-オキソ-イソインドリン 10 mg と参考例 4 で製造した 20 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 35 mg を加え、6 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) にて分離精製し、表題
25 化合物 7 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1.37 (3H, d, $J=2.9$

H z), 2.45 (3H, d, J=1.7 Hz), 3.77-3.81 (1H, m), 3.89-3.93 (1H, m), 4.44-4.50 (1H, m), 4.45-4.60 (2H, m), 7.32-7.41 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.79-7.81 (1H, m), 7.90-7.92 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 367.2 [M+H]⁺

(実施例188)



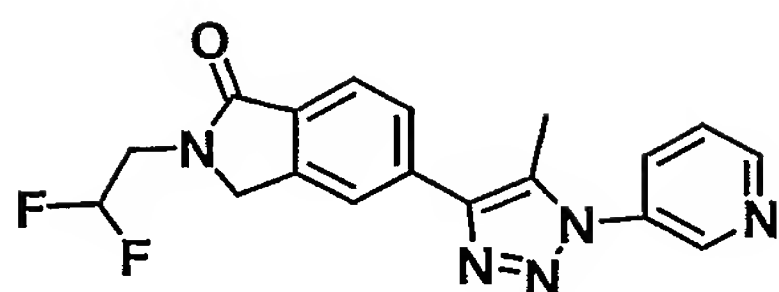
4-(2-(2,2-difluoroethyl)-1-oxoisoindolizin-5-yl)-1-(2,6-difluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole

窒素雰囲気下、実施例137-1)で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン100mgと参考例18で製造した1-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール175mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン=2/1)にて分離精製し、表題化合物95mgを白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.45 (3H, s), 3.97-4.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 5.89-6.18 (1H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 7.86-7.87 (1H, m), 7.97-7.99 (1H, m), 8.02 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 391.1 [M+H]⁺

(実施例189)

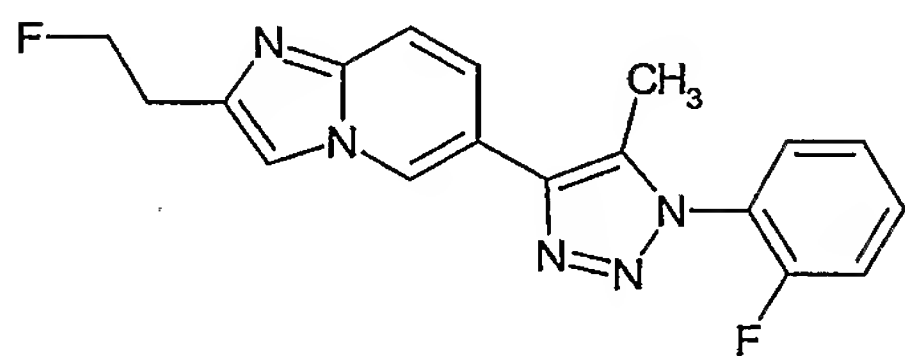


4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 窒素雰囲気下、実施例137-1) で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン100mgと参考例6で製造した1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール162mgをトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物15mgを白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.58 (3H, s), 3.97-4.05 (2H, m), 4.63 (2H, s), 5.89-6.17 (1H, m), 7.57-7.60 (1H, m), 7.84-7.86 (1H, m), 7.92-7.95 (1H, m), 7.98-7.99 (1H, m), 8.81-8.84 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 356.2 [M+H]⁺
(実施例190)



4-(2-(2-フルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) エチル(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセテ-

トの製造

エチル 4-クロロ-3-オキソブタノエート 4.90 ml をエタノール 50 ml に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 5.19 g を加え加熱還流下終夜攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝60：40）にて精製して表題化合物を白色固体として 9.49 g 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.6 Hz), 3.86 (2H, s), 4.16 (2H, q, J = 7.6 Hz), 7.18–7.25 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 8.21–8.24 (1H, m)

2) 2-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)エタノールの製造

上記 1) で得られたエステル体 4.25 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し 0℃ に冷却後、水素化リチウムアルミニウム 570 mg を加えた。室温にて 30 分攪拌したのち、硫酸ナトリウム 10 水和物を加えさらに 2 時間攪拌した。得られたクロロホルムで希釈、不溶物をろ過した後ろ液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝7：1）にて分離精製し表題化合物 1.23 g を粗精製物として得た。

3) 6-ブロモ-(2-フルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン

上記 2) で得られたアルコール体 139 mg をテトラヒドロフラン 2.0 ml に溶解し -78℃ に冷却後、ジエチルアミノサルファートリフルオライド 225 μl を加えた。室温まで昇温後 5 分間攪拌したのち、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて分離精製し表題化合物 10.2 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 3.20 (2H, td, J = 6.

0, 26.1 Hz), 4.82 (2H, td, J=6.0, 94.3 Hz), 7.22 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.51-7.57 (2H, m), 8.22 (1H, s)

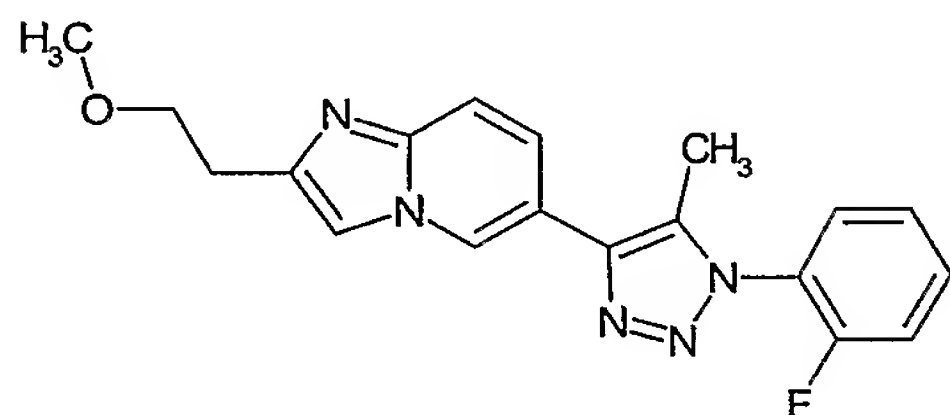
4) 4-(2-(2-フルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記3) で得られた化合物と参考例1 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (3H, d, J=2.0 Hz), 3.24 (2H, td, J=6.2, 24.9 Hz), 4.85 (2H, td, J=6.2, 47.1 Hz), 7.30-7.42 (2H, m), 7.52-7.67 (5H, m), 8.55-8.57 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 340.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (実施例191)



1-(2-フルオロフェニル)-4-(2-(2-メトキシエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

20 1) 6-ブロモ-2-メトキシエチル-イミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造
 実施例190の2) で得られたアルコール体 110 mg をジメチルホルムアミド 2.0 ml に溶かし、氷冷下 60% 水素化ナトリウム 56 mg を加え、室温まで昇温、再び 0℃ まで冷却し、ヨウ化メチル 56 μ l を加えた。室温にて終夜攪拌後、水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1:1）にて分離精製し、表題化合物 24 mg 得た。

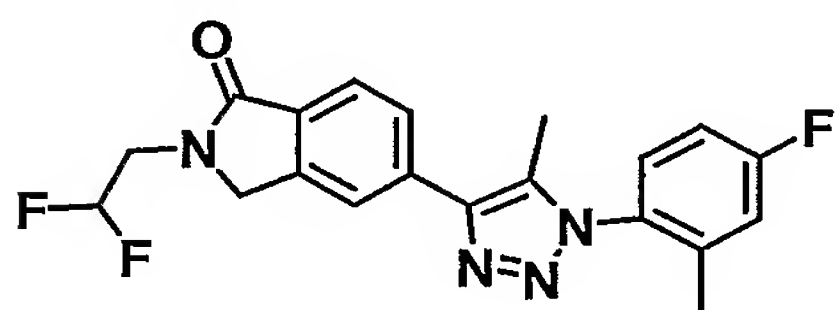
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 3.06 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.77 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.15–7.20 (1H, m), 7.40–7.46 (2H, m), 8.20 (1H, s)

5 2) 1-(2-フルオロフェニル)-4-(2-(2-メトキシエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得られた化合物と参考例1 で得られたスズ試薬及びテトラキストリ
フェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方
10 法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (3H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 3.10 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.41 (3H, s), 3.82 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 7.32–7.44 (2H, m), 7.52–7.66 (5H, m), 8.53–8.55 (1H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 352.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例192)



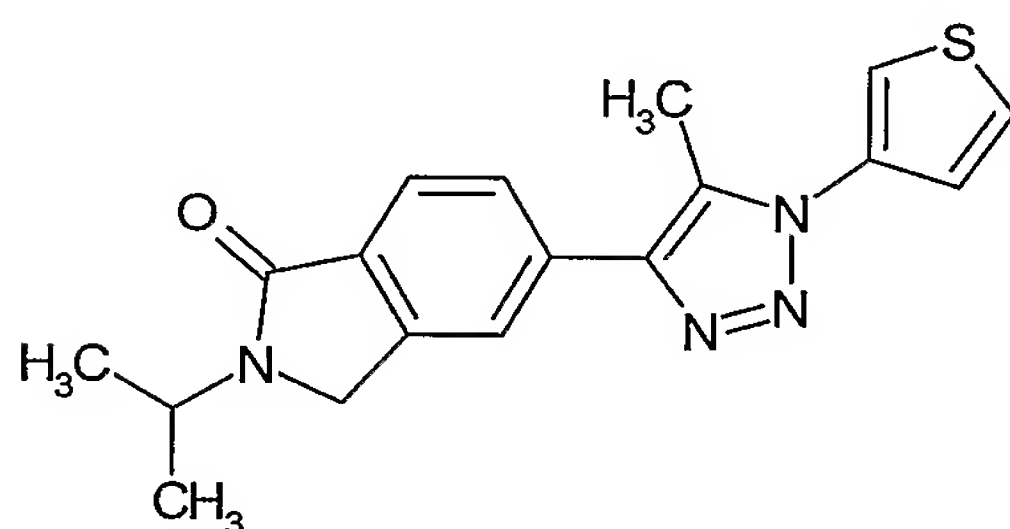
4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例137-1) で得られた5-ブロモ-2-(2,2-ジ
フルオロエチル)-1-オキソイソインドリン100mgと参考例17で製造
した1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチ
ルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール173mgをトルエンに溶解し、
25 テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム41mgを加え、一晩加熱還流し
た。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減
圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキ

サン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物80mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 2.10 (3H, s), 2.37 (3H, s), 4.01 (2H, dt, $J=4.3\text{ Hz}$, 14.6 Hz), 4.62 (2H, s), 6.03 (1H, tt, $J=4.3\text{ Hz}$, 55.7 Hz), 7.07–7.16 (2H, m), 7.27–7.30 (1H, m), 7.85–7.88 (1H, m), 7.96–7.98 (1H, m), 8.03–8.04 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 387.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例193)

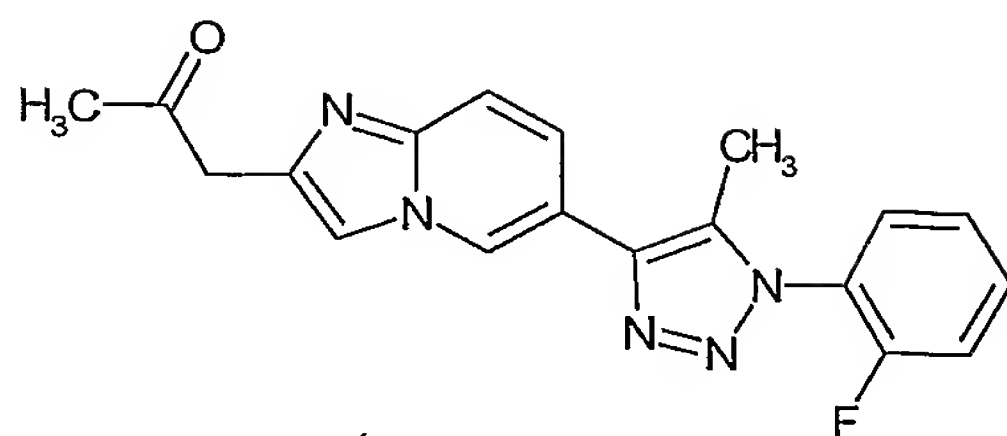


4-(2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(チ
オフェン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例36で得られたハライドと参考例22で得られたスズ試薬1-(チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例3と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 2.58 (3H, s), 4.42 (2H, s), 4.56–4.75 (1H, m), 7.36 (1H, dd, $J=0.8$, 5.2 Hz), 7.51–7.56 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.94 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.98 (1H, s)

ESI-MS Found : m/z 339.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例194)



4-(2-アセチルメチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -
1-(2-フルオロフェニル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリアゾー
ル

5 1) 1-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) アセトンの
製造

実施例 190 の 1) で得られたエステル体 425 mg をテトラヒドロフラン 1
 0 ml に溶解し、20℃に冷却後、0.93 M メチルマグネシウムブロマイド 8.
 1 ml 加えた。-10℃にて 30 分攪拌したのち、水を加え、生成物を酢酸エチ
 10 ルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得
 られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝
 1：1）にて分離精製し表題化合物 84 mg 得た。

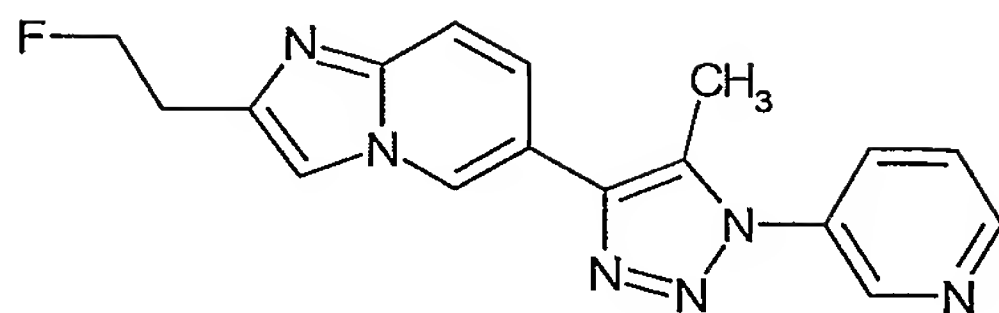
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.29 (3H, s), 3.91
 (2H, s), 7.19-7.29 (1H, m), 7.45 (1H, d, J=8.
 15 7 Hz), 7.52 (1H, s), 8.44 (1H, s)

2) 4-(2-アセチルメチルーイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イ
ル) -1-(2-フルオロフェニル) -5-メチルー1H-[1, 2, 3] トリ
アゾールの製造

上記 1) で得られた化合物と参考例 4 で得られたスズ試薬及びテトラキストリ
 20 フェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方
 法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.31 (3H, s), 2.44
 (3H, d, J=1.7 Hz), 3.97 (2H, s), 7.30-7.42
 (2H, m), 7.56-7.68 (5H, m), 8.55-8.57 (1H,

25 m) ESI-MS Found: m/z 350.2 [M+H]⁺
 (実施例 195)

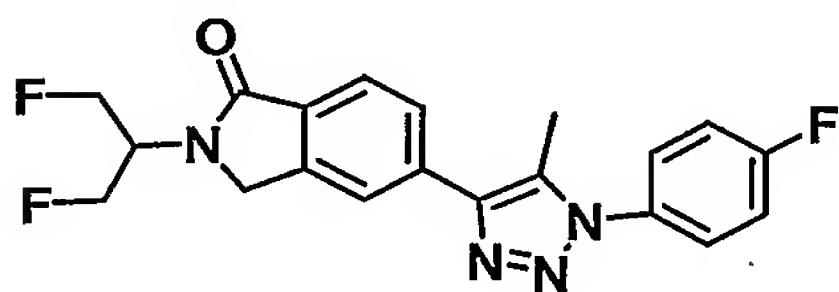


4-(2-(2-フルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例190で得られたハロゲン体と参考例6で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 3.24
 10 (2H, dd, $J=6.1, 25.1\text{ Hz}$), 4.84 (2H, dd, $J=6.1, 47.1\text{ Hz}$), 7.52-7.60 (3H, m), 7.66 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.92-7.96 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=1.2\text{ Hz}$), 8.81-8.85 (2H, m) ESI-MS Found: m/z 323.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 (実施例196)



4-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 20 1) 5-ブロモ-2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル)-1-オキソイソインドリンの製造

窒素雰囲気下、4-ブロモ-2-ブロモメチル安息香酸メチル100mgをトルエンに溶解し2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチルアミン塩酸塩120mgとトリエチルアミン0.20mlを加え、一晩加熱還流した。反応液を室温
 25 まで冷却し、溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラ

フイー（酢酸エチル／ヘキサン＝1／2）にて分離精製し、表題化合物 5 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 4.70–4.75 (2 H, m), 4.80–4.87 (3 H, m); 7.61–7.62 (1 H, m), 7.645 (1 H, s), 7.73–7.75 (1 H, m)

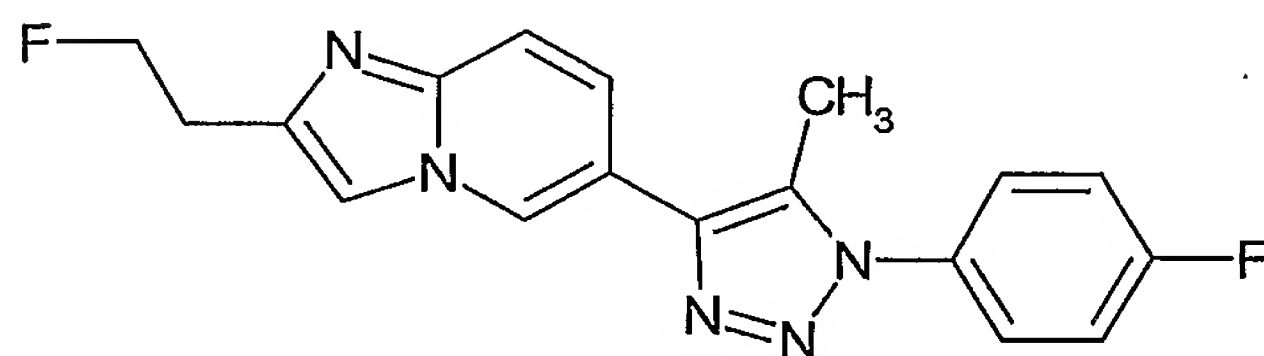
ES-MS Found: m/z 292.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

2) 4-(2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 10 窒素雰囲気下、上記-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2-フルオロ-1-フルオロメチル-エチル)-1-オキソイソインドリン 10 m g と参考例 12 で製造した 1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 30 m g をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 11 m g を加え、一晚加熱還流した。反応
- 15 液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝2／1）にて分離精製し、表題化合物 2 m g を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.52 (3 H, s), 4.65 (2 H, s), 4.73–4.93 (5 H, m), 7.27–7.31 (2 H, m), 7.50–7.53 (2 H, m), 7.83–7.85 (1 H, m), 7.973–7.99 (2 H, m)

ESI-MS Found: m/z 387.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 197)



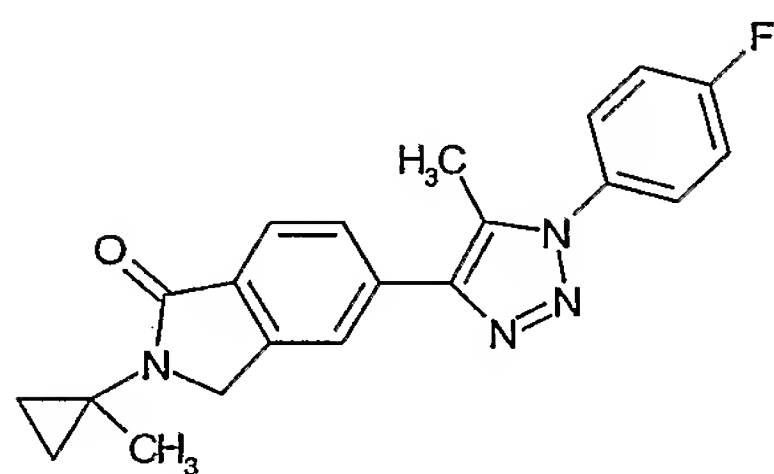
- 25 4-(2-(2-フルオロエチル)-イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ

アゾール

実施例 190 で得られたハロゲン体と参考例 12 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 2.49 (3H, s), 3.18–3.29 (2H, m), 4.84 (2H, dt, $J=47.0$, 6.1 Hz), 7.27–7.33 (2H, m), 7.49–7.57 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.53–8.55 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 340.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 198)



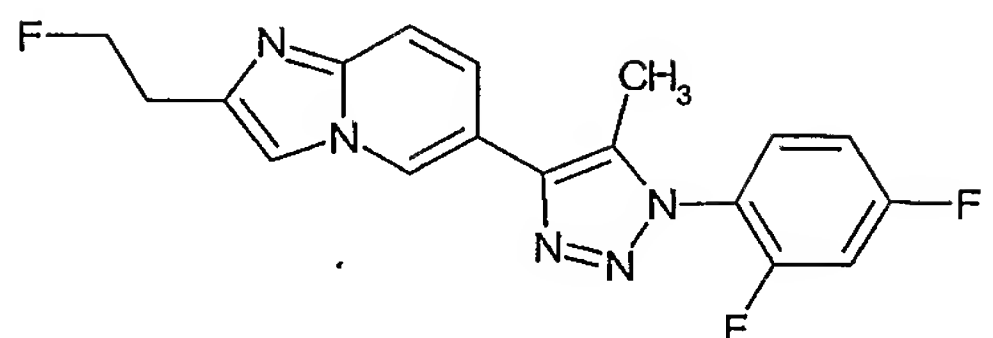
4-(2-(1-メチルーシクロプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチルー1H-[1,2,3]-トリアゾール

実施例 163-1) で得られた 5-ブロモ-2-(1-メチルーシクロプロピル)-1-オキソイソインドリンと参考例 12 の化合物 1-(4-フルオロフェニル-3-イル)-5-メチルー4-トリブチルスタニルー1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い実施例 5 の方法に従って表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.81–0.86 (2H, m), 1.05–1.10 (2H, m), 1.47 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.46 (2H, s), 7.26–7.32 (2H, m), 7.49–7.54 (2H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.92 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.96 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 363.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 199)



1 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) 4 - (2 - (2 - フルオロエチル) - イミ
ダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3]

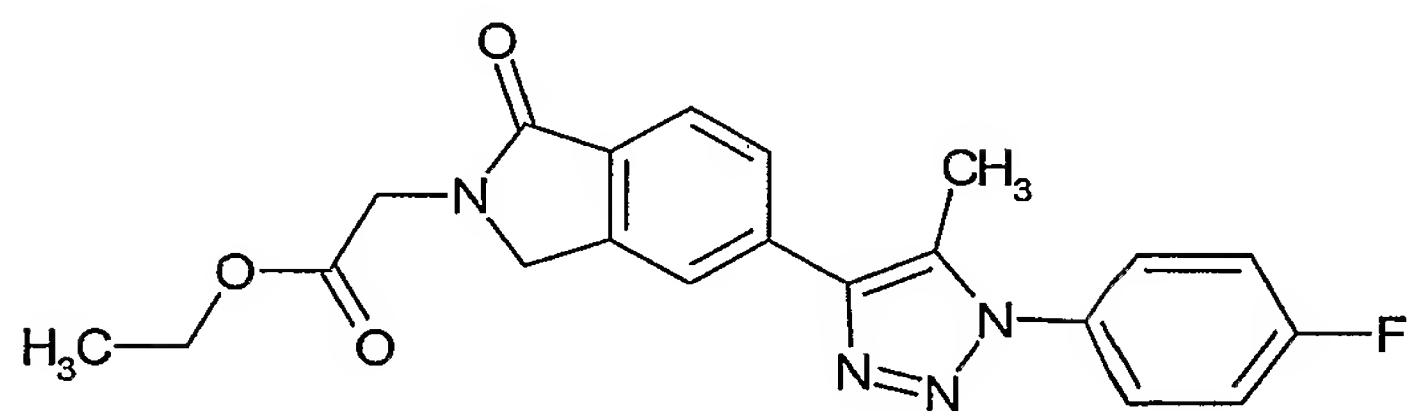
5 トリアゾール

実施例 190 で得られたハロゲン体と参考例 13 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (3H, d, $J=1.7$ Hz), 3.19–3.27 (2H, m), 4.84 (2H, dt, $J=46.9, 6.2$ Hz), 7.09–7.17 (2H, m), 7.54–7.68 (4H, m), 8.55 (1H, dd, $J=0.9, 1.7$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 358.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 (実施例 200)



4 - (2 - エトキシカルボニルメチル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イ
ル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリ
アゾール

20 1) エチル (5-ブロモ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) アセテート製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりにグリシンエチルエステルを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物

を得た。

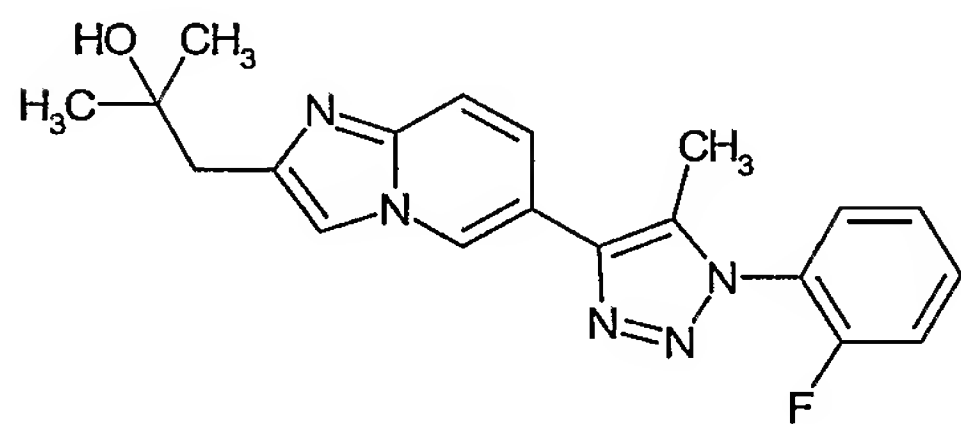
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 4.22 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 4.38 (2H, s), 4.51 (2H, s), 7.54–7.67 (2H, m), 7.74 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

2) 4-(2-エトキシカルボニルメチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1) で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.52 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 4.44 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.26–7.32 (2H, m), 7.50–7.54 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.97–8.00 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例201)



1-(2-フルオロフェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 1-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-2-メチルプロパン-2-オールの製造

実施例190の1) で得られた化合物5.66 gをジエチルエーテル50 mlに

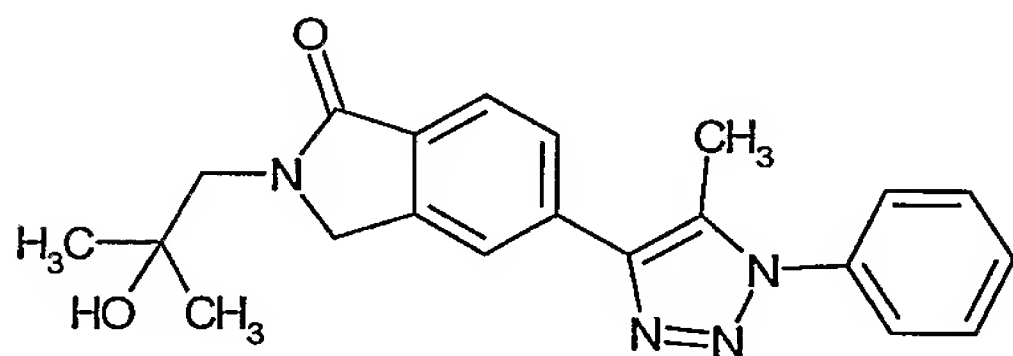
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 1.24 (6H, s), 2.89 (2H, s), 4.54 (1H, s), 7.20—7.25 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.41—7.46 (1H, m), 8.22—8.23 (1H, m).

10 2) 1 - (2 - フルオロフェニル) 4 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) - 5 - メチル - 1 H - [1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得られたハロゲン体と参考例 4 で得られたスズ試薬及びテトラキスト
リフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 4 9 と同様の方法、これに準じた
15 方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得
た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.27 (6H, s), 2.44 (3H, d, J = 1.7 Hz), 2.93 (2H, s), 7.33–7.42 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.52–7.67 (4H, m), 8.58–8.60 (1H, m).

ESI-MS Found : m/z 366.3 [M+H]⁺
(実施例 202)



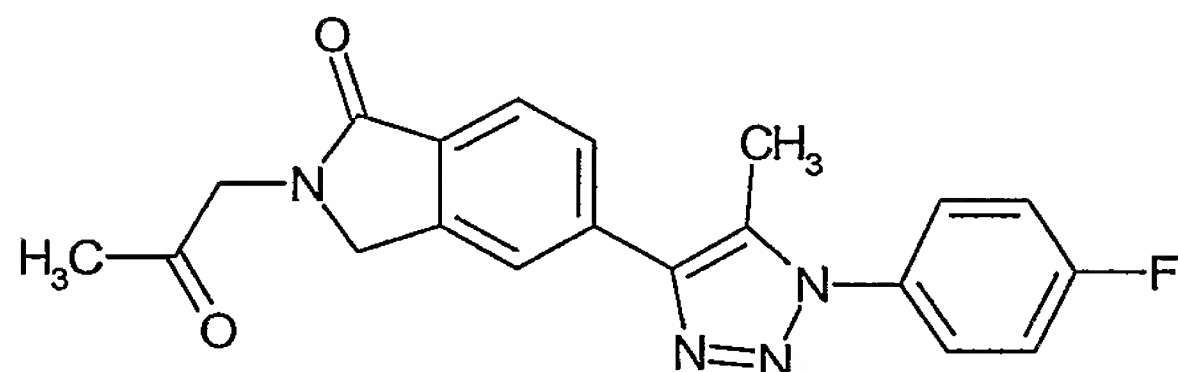
25 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-1-オキソ-イソインド
リン-5-イル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリア
ゾール

実施例 177 で得られたハロゲン体と参考例 5 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.17 (3H, s), 3.50 (2H, s), 3.65 (2H, s), 7.52–7.63 (5H, m), 7.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.00 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 363.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 203)



4-(2-acetyl-1-methyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole
1) 5-bromo-2-(2-oxopropyl)isoindolin-1-oneの製造

15 実施例 200 の 1) で得られた化合物 4.78 g をジエチルエーテル 100 ml に溶解し 0°C に冷却後、3.0 M メチルマグネシウムヨーダイド 24 ml 加えた。室温にて 1 時間攪拌したのち、水加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）にて分離精製し
 20 表題化合物 232 mg を得た。

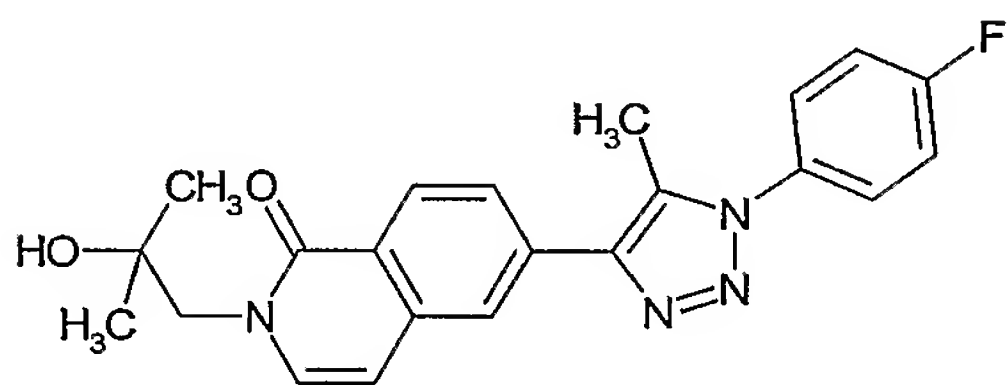
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.24 (3H, s), 4.44 (2H, s), 4.47 (2H, s), 7.60–7.65 (2H, m), 7.71–7.75 (1H, m)

2) 4-(2-acetyl-1-methyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazole
 25 の製造

上記1) で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.26 (3H, s), 2.52 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.26–7.32 (2H, m), 7.50–7.54 (2H, m), 7.82 (1H, dd, $J=1.5, 8.0\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$)

10 ESI-MS Found: m/z 365.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例204)



4-(2-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

15 1) 6-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-イソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン62mgのジメチルホルムアミド2ml溶液に0°Cにて60%水素化ナトリウム23mgを加え3
20 0分間攪拌後、3-ブロモ-2-メチルプロペン0.055mlを0°Cにて加え室温にて2時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル=3/1)にて分離精製した。得られた化合物を濃塩酸に溶解し、100°Cにて3時
25 間攪拌後室温にまで冷却し、50%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にして室温にて3時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、ク

ロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル＝3/1）にて分離精製し表題化合物20mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (6H, s), 3.56 (1H, s), 4.07 (2H, s), 6.43 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=1.8, 8.6\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 238.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

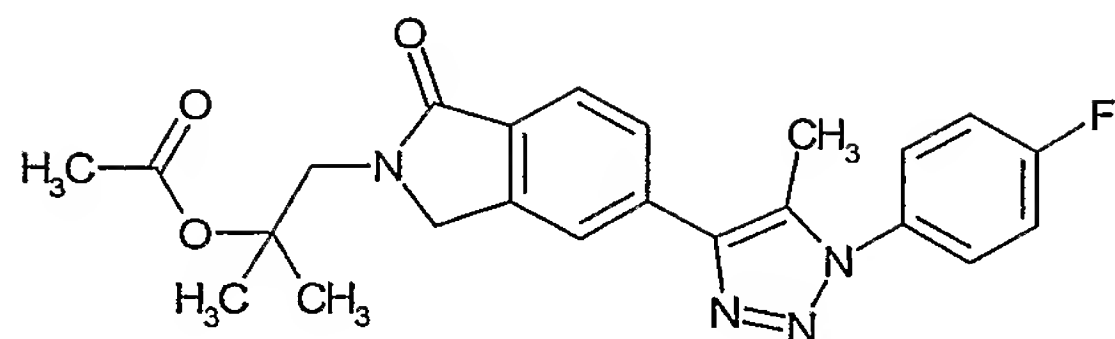
2) 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記1) で得られたハライド化合物6-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-イソキノリン-1-オン100mgと参考例12と同様のアルキルスズ化合物1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾール200mgをトルエン3mlに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム100mgを加え脱気後、115℃加熱下10時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン＝1/2）にて分離精製した後ペンタンにて洗浄し、表題化合物95mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.55 (3H, s), 3.88 (1H, s), 4.12 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.25-7.33 (2H, m), 7.49-7.55 (2H, m), 7.89 (1H, dd, $J=1.6, 8.4\text{ Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=1.6\text{ Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 393.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例205)



4- (2- (2-メチル-2-アセチルオキシ-プロピル-1-オキソ-イソイ
ンドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-
[1, 2, 3] トリアゾール

5 1) 5-ブロモ-2-(2-メチル-2-アセチルオキシ-プロピル)-1-オキ
ソ-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、実施例177-1) で得られた5-ブロモ-2-(2-ヒド
ロキシ-2-メチル-プロピル)-1-オキソ-イソインドリン50mgをテト
ラヒドロフランに溶解し、酢酸無水物21mgと水素化ナトリウム20mgを加
え、4時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷後、水を加え酢酸エチルで抽出
し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒
を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/
ヘキサン=1/2) にて分離精製し表題化合物44mgを白色固体として得た。

¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ: 1.52 (6H, s), 2.05
(3H, s), 3.84 (2H, s), 4.49 (2H, s), 7.60-7.
63 (2H, m), 7.71-7.73 (1H, m)

ES-MS Found: m/z 326.1 [M+H]⁺

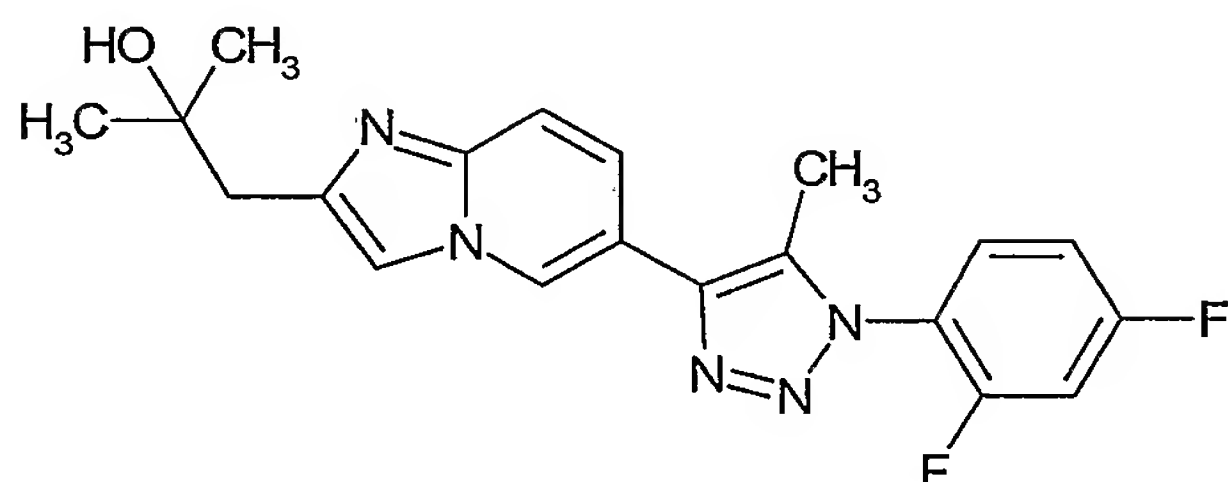
20 2) 4- (2- (2-メチル-2-アセチルオキシ-プロピル-1-オキソ-イ
ソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1
H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

窒素雰囲気下、上記-1) で得られた5-ブロモ-2- (2-フルオロ-1-
フルオロメチル-エチル)-1-オキソ-イソインドリン44mgと参考例12
で製造した1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-4-トリブチルスタニ
ル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール76mgをトルエンに溶解し、テトラキ
ストリフェニルホスフィンパラジウム16mgを加え、6時間加熱還流した。反
応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去
し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=

2/1) にて分離精製し、表題化合物 20mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (6H, d, $J = 9.2$ Hz), 2.07 (3H, s), 2.52 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.27–7.31 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 7.79–7.82 (1H, m), 7.96–8.00 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 423.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 206)

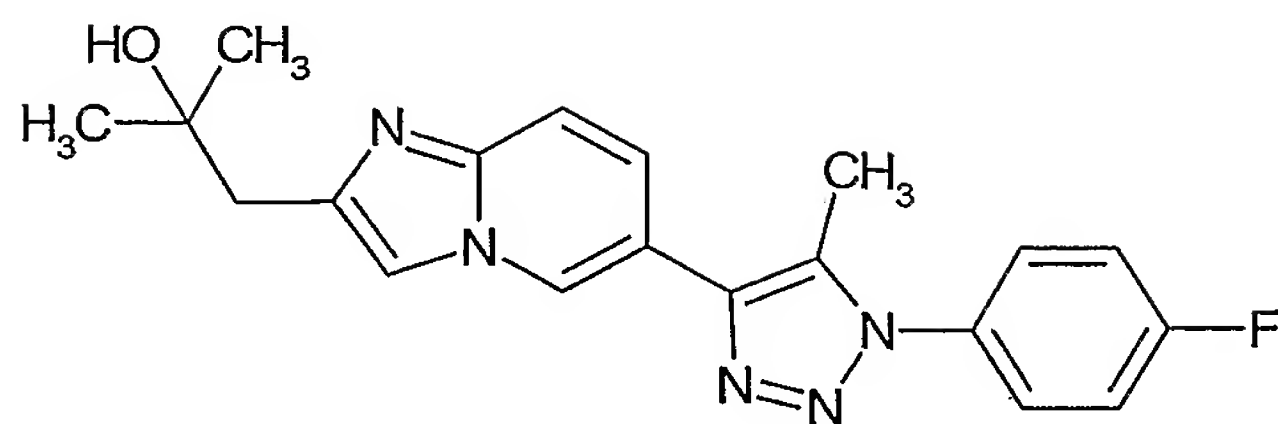


10 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-イミダゾール

実施例 201 で得られたハロゲン体と参考例 13 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに
15 準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 2.44 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 2.93 (2H, s), 7.10–7.16 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.52–7.66 (3H, m), 8.58 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 384.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 207)

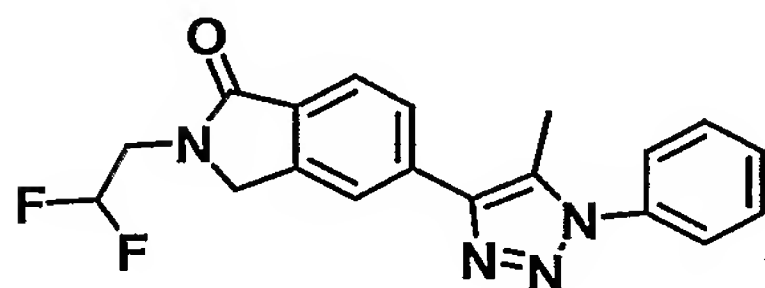


1-(4-フルオロフェニル)-4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロ
ピル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例 201 で得られたハロゲン体と参考例 12 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.27 (6H, s), 2.50
 10 (3H, s), 2.93 (2H, s), 7.25–7.32 (2H, m), 7.49–7.55 (4H, m), 7.65 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.57 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 366.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
 (実施例 208)



15

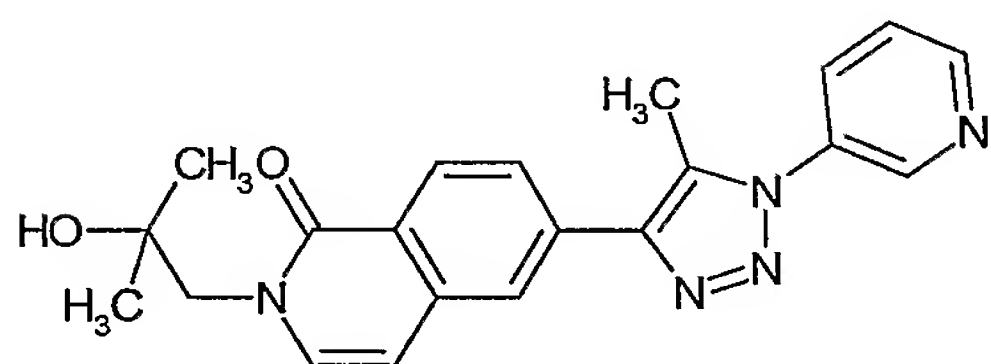
4-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン-5-イ
ル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 窒素雰囲気下、実施例 137-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソインドリン 100 mg と参考例 5 で製造した 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]
 20 トリアゾール 162 mg をトルエンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 41 mg を加え、一晚加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=2/1) にて分離精製し、

表題化合物 55 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.54 (3H, s), 3.96–4.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 5.88–6.17 (1H, m), 7.51–7.63 (5H), 7.84–7.86 (1H), 7.96–8.00 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 355.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 209)

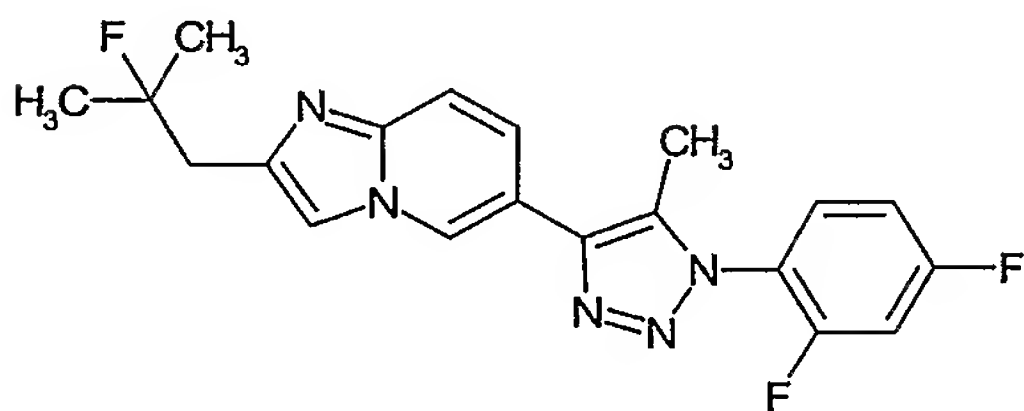


4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 204 で得られたハライドと参考例 6 と同様のアルキルスズ化合物 1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い、実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 2.61 (3H, s), 3.82 (1H, s), 4.12 (2H, s), 6.63 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.57–7.61 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J=0.8, 8.4\text{ Hz}$), 7.95 (1H, ddd, $J=0.8, 2.4, 8.0\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=9.4\text{ Hz}$), 8.81–8.86 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 376.2 $\{\text{M}+\text{H}\}^+$
(実施例 210)



1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (2 - (2-フルオロ-2-メチルプロピル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール

1) 6-ブロモ-2-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジンの製造

実施例 201 の 1) で得られた化合物 135 mg を塩化メチレン 5.0 ml に溶解し、78℃に冷却後、ジエチルアミノサルファートリフルオライド 198 μ l を加えた。室温まで昇温後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。

10 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて分離精製し表題化合物 96.1 mg を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.43 (6H, d, J = 21.5 Hz), 3.11 (2H, d, J = 20.5 Hz), 7.15-7.22 (1H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 8.21-8.23 (1H, m)

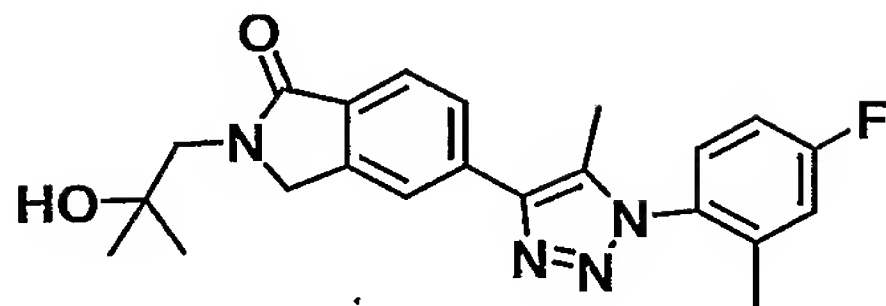
ESI-MS Found : m/z 271.1, 273.1 [M+H]⁺
2) 1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 4 - (2 - (2-フルオロ-2-メチルプロピル) - イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールの製造

20 上記 1) で得られたハロゲン体と参考例 13 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.47 (6H, d, J = 21.5 Hz), 2.43 (3H, d, J = 1.9 Hz), 3.16 (2H, d, J = 20.5 Hz), 7.09-7.15 (2H, m), 7.53-7.61 (3H, m), 7.66 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.4 Hz)

ESI-MS Found : m/z 386.2 [M+H]⁺

(実施例 2 1 1)



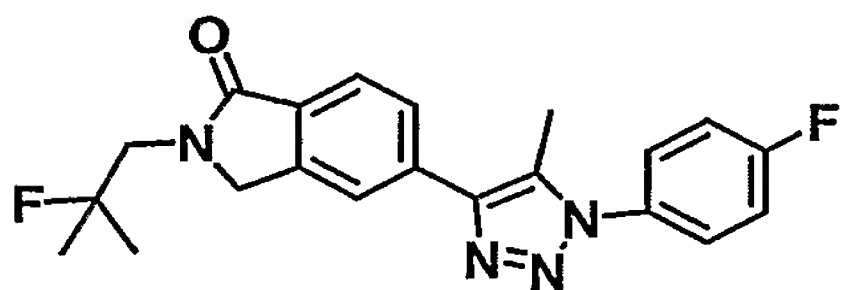
4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソイン
ドリン-5-イル)-1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-メチ
ル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例 1 7 7-1) で得られた 5-ブromo-2-(2-ヒドロ
キシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン 1 0 0 m g と参考
例 1 7 で製造した 1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-メチル-
4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 1 7 0 m g をトル
エンに溶解し、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 4 0 m g を加え、
一晩加熱還流した。反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去
した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エ
チル／ヘキサン=1／2）にて分離精製し、表題化合物 6 1 m g を白色固体とし
て得た。

$^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z、C D C l₃) δ : 1. 3 2 (6 H, s), 2. 1
0 (3 H, s), 2. 3 7 (3 H, s), 3. 1 0 (1 H, s), 3. 6 5 (2
H, s), 4. 6 3 (2 H, s), 7. 1 0-7. 1 5 (2 H, m), 7. 2
6-7. 3 0 (1 H, m), 7. 8 3-7. 8 5 (1 H, m), 7. 9 5-7.
9 7 (1 H, m), 8. 0 3 (1 H, m)

E S I-M S F o u n d : m / z 3 9 5. 2 [M+H]⁺

(実施例 2 1 2)

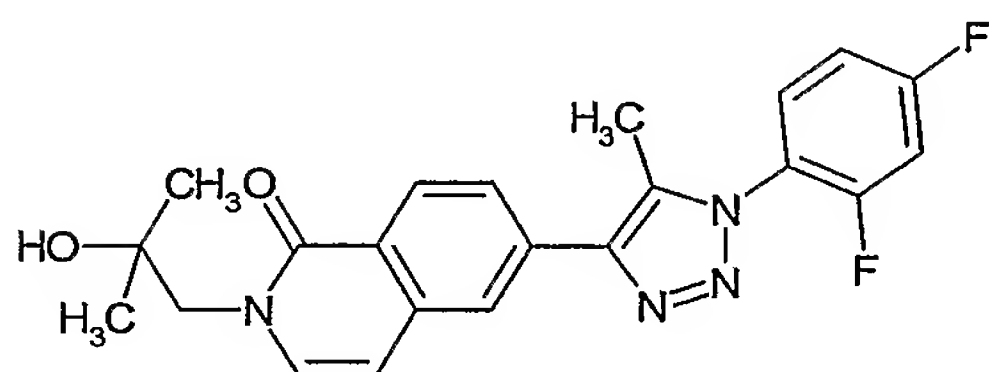


4-(2-(2-フルオロ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソイン
ドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,
2, 3] トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例 181) で得られた 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール 100 mg を 1, 2-ジクロロメタンに溶解し、-78℃に冷却後ジエチルアミノサルファートリフルオライド 0.1 ml を加え、10 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン=1/1) にて分離精製し表題化合物 30 mg を白色固体として得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, d, $J=21.4$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.78 (2H, d, $J=23.6$ Hz), 4.64 (2H, s), 7.26-7.32 (2H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.82-7.84 (1H, m), 7.96-7.97 (2H, m)

15 ESI-MS Found: m/z 383.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 213)



4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

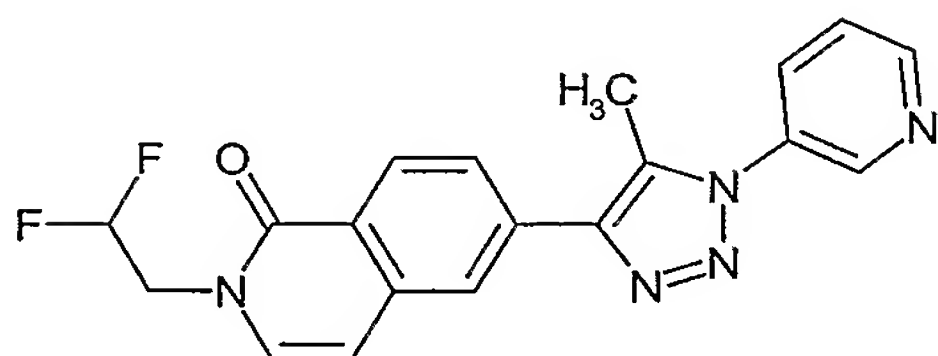
20

実施例 204 で得られたハライドと参考例 13 と同様のアルキルスズ化合物 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]-トリアゾールを用い、実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.49 (3H, d, $J=1.6$ Hz), 3.88 (1H, s), 4.12 (2H,

s), 6.62 (1H, d, J=7.2), 7.08-7.20 (2H, m), 7.55-7.63 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J=2.0, 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, J=1.6 Hz), 8.53 (1H, d, J=8.4 Hz).

5 ESI-MS Found: m/z 411.3 [M+H]⁺
(実施例 214)



4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリア

ゾール

1) 6-ブロモ-2-(2,2-ジフルオロエチル)-イソキノリン-1-オンの製造

窒素雰囲気下、6-ブロモ-2H-イソキノリン-1-オン 49 mg のジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に室温にて 60% 水素化ナトリウム 44 mg を加え 30 分間攪拌後、2,2-ジフルオロエチルアイオダイド 169 mg を加え室温にて 6 時間攪拌した。反応液に冷水を加えた後、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロホルム/メチルアルコール=10/1) にて分離精製し表題化合物 41 mg を白色固体として得た。

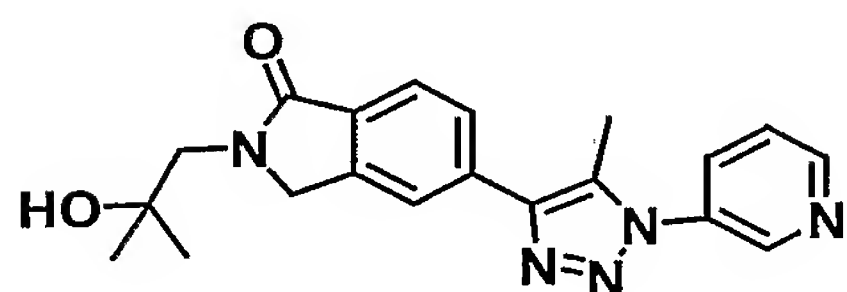
2) 4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物と参考例 6 と同様のアルキルスズ化合物 1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い、実施例 3 と同様にカップリング反応を行った結果、表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.61 (3H, s), 4.34 (2H, td, $J=4.4, 13.6$ Hz), 6.18 (1H, tt, $J=4.4, 56.0$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=7.2$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=4.8, 8.0$ Hz), 7.89–7.97 (2H, m), 8.02 (1H, d, $J=1.6$ Hz), 8.52 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 8.81–8.87 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 368.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 215)



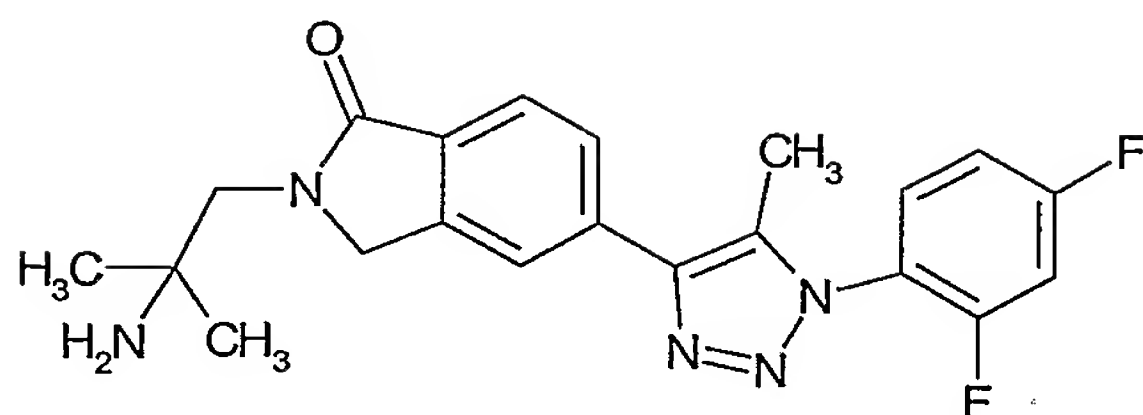
4-(2-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソイン
ドリン-5-イル)-1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,
2,3]トリアゾール

窒素雰囲気下、実施例 177-1) で得られた 5-ブロモ-2-(2-ヒドロ
キシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドリン 100 mg と参考
例 6 で製造した 1-(ピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタ
ニル-1H-[1,2,3]トリアゾール 150 mg をトルエンに溶解し、テト
ラキストリフェニルホスフィンパラジウム 40 mg を加え、一晩加熱還流した。
反応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留
去し、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン
= 1/2) にて分離精製し、表題化合物 4 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.58 (3H, s), 3.65 (2H, s), 4.69 (2H, s), 7.50–7.60 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.92–7.98 (2H, m), 7.81–8.84 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 364.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 216)



4-(2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソインドル
ン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-
[1,2,3]トリアゾール

5 1) 2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-5-ブロモイソインドルン-
1-オンの製造

実施例49-1で用いたシクロプロピルアミンの代わりに1,2-ジアミノ-2-メチルプロパンを用いるほかは実施例49-1と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (6H, s), 3.48 (2H, s), 4.62 (2H, s), 7.59-7.62 (2H, m), 7.72 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

2) 4-(2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソイン
ドルン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1

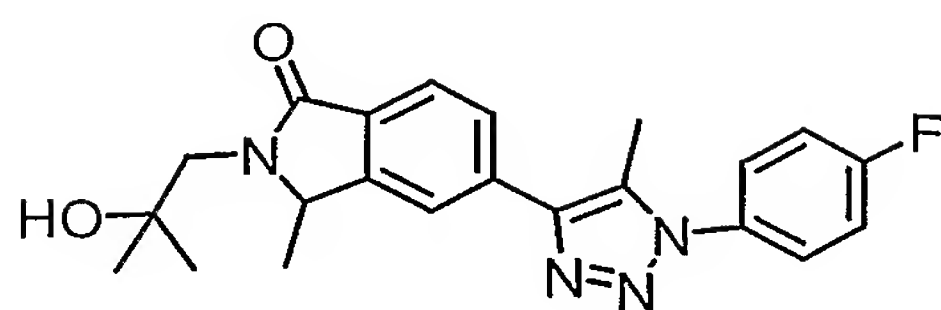
15 H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記1)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.56 (6H, s), 2.46 (3H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 3.54 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.09-7.23 (2H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.95-7.98 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

25 (実施例217)



4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチル-1-オキ
ソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-
5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

5 1) 5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチ
ル-1-オキソ-イソインドリンの製造

窒素雰囲気下、実施例177-1)で得られた5-ブロモ-2-(2-ヒドロ
キシ-2-メチルプロピル)-1-オキソ-イソインドリン100mgをテト
ラヒドロフランに溶解し、水素化ナトリウム40mg、ヨウ化メチル0.4ml
10 を加え、2時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、水を加え酢酸エチルで
抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸
エチル）にて分離精製し表題化合物7mgを白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.23 (3H, s), 1.30
15 (3H, s), 1.48 (3H, d, J=6.8 Hz), 3.23 (1H, d,
J=14.8 Hz), 3.88 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.79-4.
80 (1H, m), 7.58-7.62 (2H, m), 7.70-7.72 (1
H, m)

20 2) 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-メチル-1-
オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニ
ル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

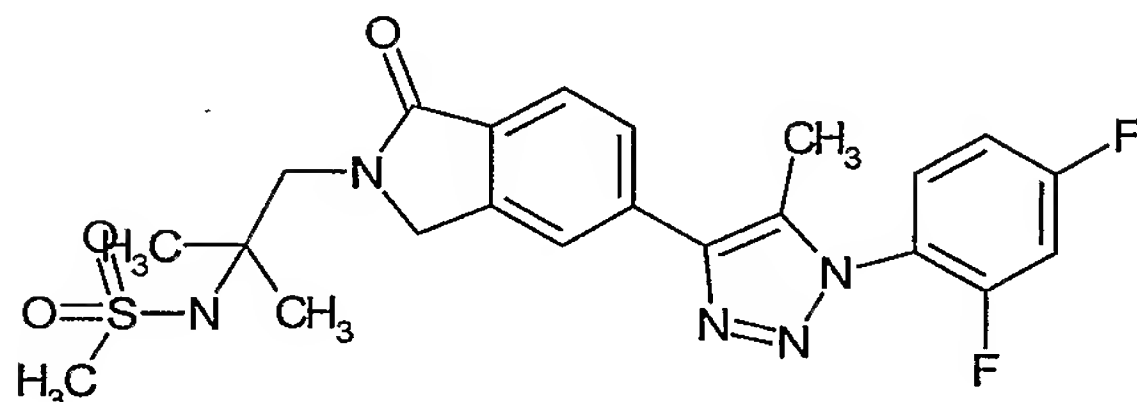
窒素雰囲気下、上記1)で得られた5-ブロモ-2-(2-ヒドロキシ-2-
メチルプロピル)-3-メチル-1-オキソ-イソインドリン7mgと参考例
12で製造した1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス
25 タニル-1H-[1,2,3]トリアゾール10mgをトルエンに溶解し、テト
ラキストリフェニルホスフィンパラジウム2mgを加え、一晩加熱還流した。反
応液を室温まで冷却後、セライト濾過により不溶物を除去した。溶媒を減圧留去

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン＝１／２）にて分離精製し、表題化合物 5 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.30 (1H, d, $J=9.5$ Hz), 1.55 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.31 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 3.90 (1H, d, $J=14.6$ Hz), 4.85–4.87 (1H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 7.76–7.78 (1H, m), 7.93–7.95 (1H, m), 7.99 (1H, br)

ESI-MS Found: m/z 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例 218)



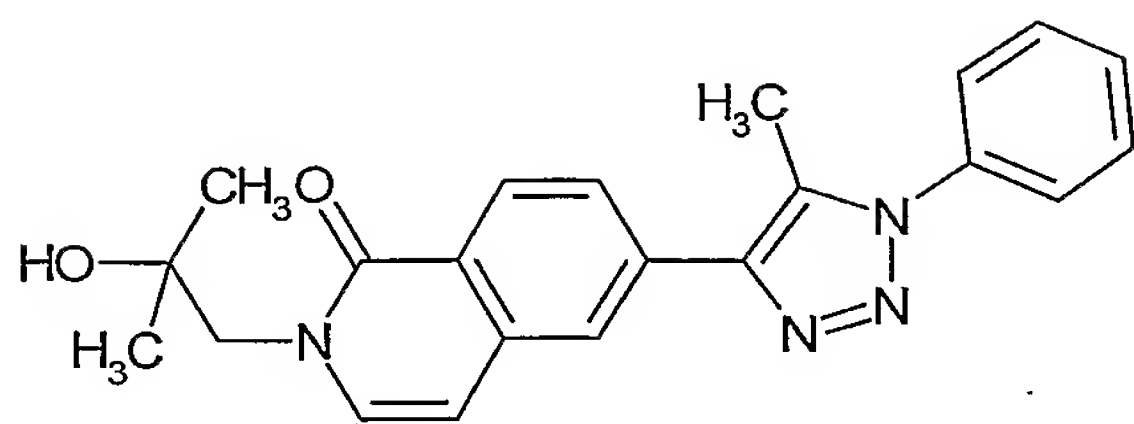
4-(2-(2-メタンスルホニルアミノ-2-メチルプロピル)-1-オキソ-1H-インドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

15 実施例 217 で得られた化合物 10 mg をクロロホルム 2 ml に溶解し、メタンスルホニルクロライド $20 \mu\text{l}$ 、トリエチルアミン $20 \mu\text{l}$ を加え、室温にて 30 分後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、表題化合物 12.3 mg を白色固体として得た。

20 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.51 (6H, s), 2.46 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 3.06 (3H, s), 3.75 (2H, s), 4.74 (2H, s), 5.48 (1H, s), 7.09–7.16 (2H, m), 7.56–7.61 (1H, m), 7.88 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.95–7.97 (2H, m)

25 ESI-MS Found: m/z 476.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 219)



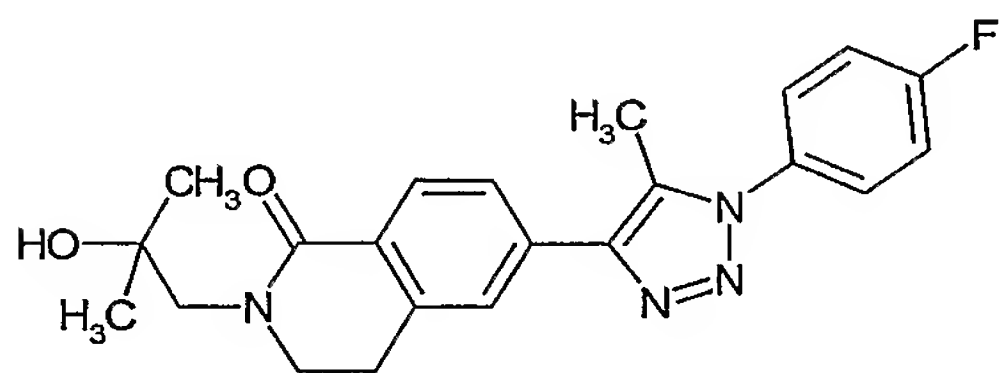
4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-フェニル-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例 204 で得られたハライドと参考例 5 と同様のアルキルスズ化合物 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾールを用い、実施例 3 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.32 (6H, s), 2.57 (3H, s), 3.92 (1H, s), 4.12 (2H, s), 6.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.51-7.69 (5H, m), 7.90 (1H, dd, $J=4.0, 8.0$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.52 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

E SI-MS Found: m/z 375.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(実施例 220)



15

4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソ-3,4-ジヒドロイソキノリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

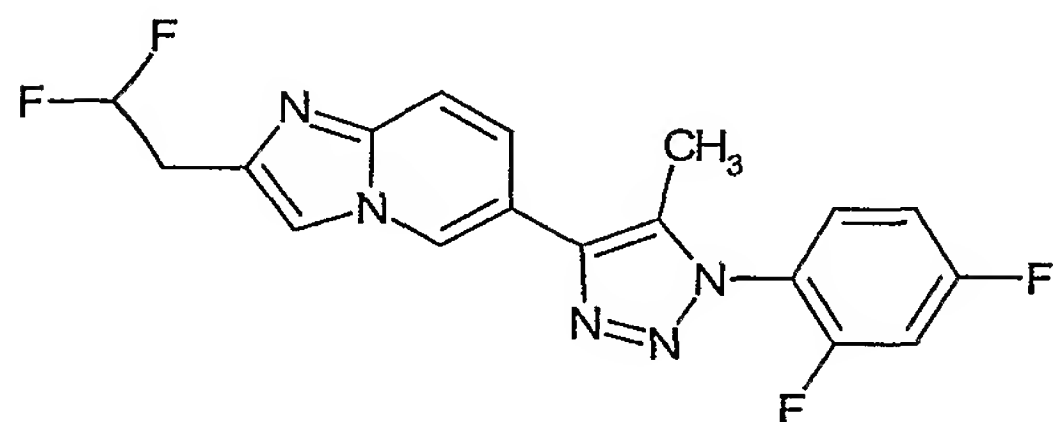
- 20 4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1-オキソイソキノリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール 30 mg のエタノール 10 ml 溶液にパラジウムカーボン 50 mg を加えた後、水素加圧 4 気圧下にて水素添加を行った。8 時間後、反応液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去した後、残渣を薄層クロマトグラフィー (クロロ

ホルム/メタノール=10/1)にて分離精製し表題化合物19mgを白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz、 CDCl_3) δ : 1.33 (6H, s), 2.51 (3H, s), 3.12 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.62 (2H, s), 3.76 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.06 (1H, br s), 7.26–7.32 (2H, m), 7.48–7.54 (2H, m), 7.67 (1H, dd, $J=1.4, 8.2\text{ Hz}$), 7.79 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 395.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 (実施例221)



4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-(2,4-ジフルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

15 1) 2-(6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドの製造

実施例190の1)で得られたエステル体2.0gをエタノール5mlに溶解し、3N水酸化ナトリウム水溶液5mlを加え、終夜攪拌した。得られた混合物に6N塩酸水を加え中和し溶媒を減圧留去した。残渣にクロロホルム-メタノールを加え、不溶物をろ過、ろ液を減圧濃縮しカルボン酸1.26gを混合物として得た。得られたカルボン酸810mgをピリジン10mlに溶解し、N,O-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩466mg、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩1010mgを加え、室温にて3時間攪拌した。得られた溶液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチ

ル)により精製し表題化合物を630mg得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.24 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.01 (2H, s), 7.17–7.22 (1H, m), 7.44 (1H, d, J=8.4 Hz); 7.61 (1H, s), 8.20–8.22 (1H, m)

2) 6-ブロモイミダゾー2-(2,2-ジフルオロエチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジンの製造

上記1)で得られた化合物630mgをテトラヒドロフラン15mlに溶解し、-5℃に冷却後、水素化リチウムアルミニウム80mgを加えた。室温にて1時間攪拌した後、希塩酸水を加え酢酸エチルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて塩基性にし、生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム乾燥、溶媒を減圧留去しアルデヒド530mgを混合物として得た。得られたアルデヒド530mgを塩化メチレン20mlに溶解し、-15℃に冷却後、ジエチルアミノサルファートリフルオライド880μlを加え30分攪拌した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル)続いて薄層シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、表題化合物を17.1mg得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.35 (2H, dt, J=4.7, 16.9 Hz), 6.16 (1H, tt, J=4.7, 56.4 Hz), 7.22–7.28 (1H, m), 7.43 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.48 (1H, s), 8.23–8.24 (1H, m)

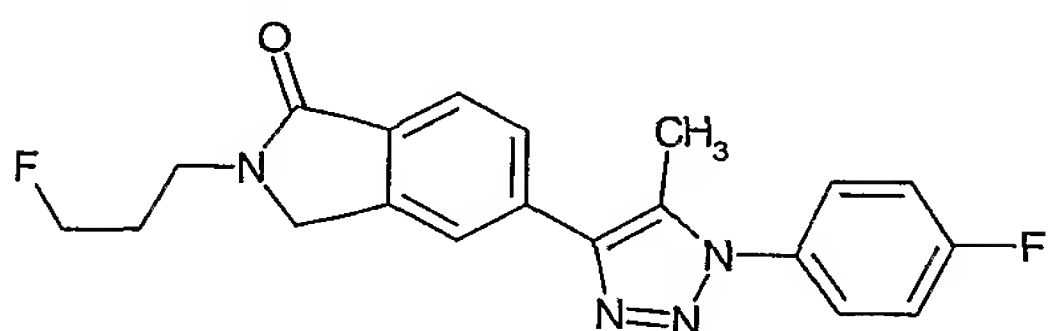
3) 4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-(2,4-ジフルオロフェニル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

上記2)で得られたハロゲン体と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として

得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.44 (3H, d, $J=1.4$ Hz), 3.40 (2H, dt, $J=4.7, 16.9$ Hz), 6.22 (1H, tt, $J=4.7, 56.4$ Hz), 7.10–7.17 (2H, m), 7.55–7.61 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.56–8.58 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 376.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 222)



10 4-(2-(3-フルオロプロピル)-1-オキソイソインドリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 5-ブロモ-2-(3-ヒドロキシプロピル)イソインドリン-1-オンの製造

15 実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりに 3-アミノプロパノールを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.80–1.88 (2H, m), 3.44–3.46 (1H, m), 3.55–3.61 (2H, m), 3.77 (2H, t, $J=7.0$ Hz), 4.39 (2H, s), 7.60–7.64 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=8.0$ Hz)

20 2) 3-(5-ブロモ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)プロピルメタンスルホネートの製造

上記 1) で得られた化合物 270 mg をクロロホルム 5 ml に溶解し、0 度℃に冷却後、メタンスルホンクロライド 93 μ l、トリエチルアミン 167 μ l を加え、室温にて終夜攪拌した。得られた溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、生成物をクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、

溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：35）で精製し表題化合物を310mg得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.12–2.20 (2H, m), 3.03 (3H, s), 3.75 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.30 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.41 (2H, s), 7.60–7.64 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=8.0 Hz)

3) 5-ブロモ-2-(3-フルオロプロピル)-イソインドリン-1-オンの製造

上記2) で得られた化合物をアセトニトリル4mlに溶解し、テトラブチルアンモニウムフルオライド3水和物350mgを加え、80℃にて1時間攪拌した。室温まで冷却後、水を加え生成物を酢酸エチルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝75：25）で精製し表題化合物27.7mg得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2.02–2.19 (2H, m), 3.75 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.31 (2H, s), 4.41 (2H, s), 4.42–4.65 (2H, m), 7.53–7.63 (2H, m), 7.71 (1H, d, J=8.0 Hz)

3) 4-(2-(3-フルオロプロピル)-1-オキシイソインドリン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

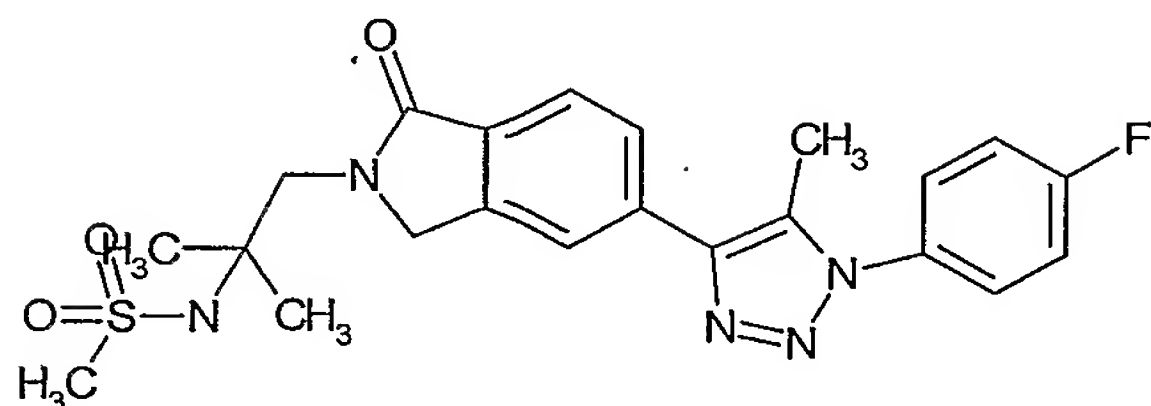
上記3) で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.03–2.19 (2H, m), 2.52 (3H, s), 3.80 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.49–4.64 (4H, m), 7.26–7.31 (2H, m), 7.50–7.53 (2H, m), 7.80 (1H, d, J=7.7 Hz), 7.95 (1H, d, J=

7. 7 Hz), 7. 99 (1 H, s)

ESI-MS Found: m/z 369. 2 [M+H] +

(実施例 223)



5 4-(2-(2-(メタンスルホニルアミノ-2-メチルプロピル)-1-オキ
ソ-イソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチ
ル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

1) 2-(2-(2-アミノ-2-メチルプロピル)-5-[1-(2, 4-ジフルオ
ロフェニル)-5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]イソ

10 インドリン-1-オンの製造

実施例 218 の 1) で得られたハロゲン体と参考例 13 で得られたスズ試薬及
びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 217 と同様の方
法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を
白色固体として得た。

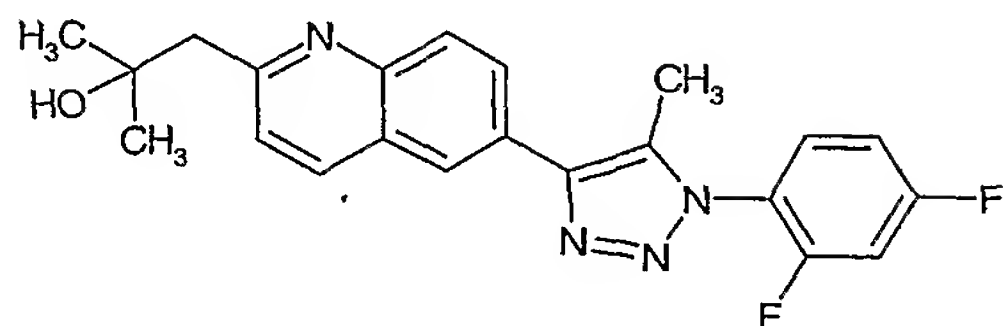
15 2) 4-(2-(2-(メタンスルホニルアミノ-2-メチルプロピル)-1-
オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メ
チル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記 1) で得られた化合物 57 mg をクロロホルム 2 ml に溶解し、メタンス
ルホニルクロライド 23 μ l、トリエチルアミン 42 μ l を加え、室温にて 30
20 後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー
(酢酸エチル) にて精製し、表題化合物 62 mg を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 1. 55 (6 H, s), 2. 5
2 (3 H, s), 3. 06 (3 H, s), 3. 75 (2 H, s), 4. 74 (2
H, s), 5. 44 (1 H, s), 7. 26-7. 31 (2 H, m), 7. 5
25 0-7. 54 (2 H, m), 7. 87 (1 H, d, $J=8.8$ Hz), 7. 9
5-7. 97 (2 H, m)

ESI-MS Found: m/z 458.2 $[M+H]^+$

(実施例 224)



1-((2,4-difluorophenyl)-5-methyl-4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)oxy-2-methylpropyl)quinolin-6-yl)-1H-[1,2,3]triazole

1) 1-((6-bromoquinolin-2-yl)-2-methylpropan-2-ol)の製造

6-bromoquinoline 2.22 g にジエチルエーテル 20 ml を加え、 -78°C にて 2.66 M ノルマルブチルリチウム 3.76 ml を滴下した。得られた懸濁溶液を 5 分間攪拌し無水アセトン 2 ml を加え、さらに 10 分攪拌した後、水を加えた。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）にて分離精製し表題化合物 1.14 g を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 3.09 (2H, s), 5.81 (1H, s), 7.28 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J=2.4, 8.6$ Hz), 7.90 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.03 (1H, d, $J=8.3$ Hz)

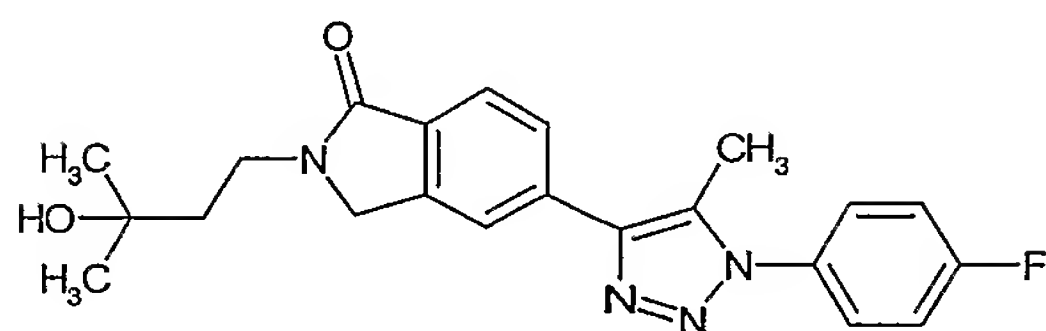
2) 1-((2,4-difluorophenyl)-5-methyl-4-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)oxy-2-methylpropyl)quinolin-6-yl)-1H-[1,2,3]triazole の製造

上記 1) で得られたハロゲン体と参考例 13 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 2.5

1 (3H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 3.13 (2H, s), 6.05 (1H, br s), 7.10–7.17 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.57–7.63 (1H, m), 8.12–8.17 (2H, m), 8.19 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 8.24 (1H, s)

5 ESI-MS Found: m/z 395.3 $[M+H]^+$
(実施例 225)



10 4-(2-(3-(hydroxy(3-methylbutyl)oxy)-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(4-fluorophenyl)-5-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)isobutyl 2-methylbutyrate

1) メチル 3-(5-ブロモ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドル-2-イル) プロピオネートの製造

実施例 49-1 で用いたシクロプロピルアミンの代わりメチル β -アラニンを用いるほかは実施例 49-1 と同様の方法により反応を行い、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.75 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 3.69 (3H, s), 3.89 (2H, t, $J = 6.4 \text{ Hz}$), 4.46 (2H, s), 7.56–7.61 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$)

20 2) 5-ブロモ-2-(3-(hydroxy(3-methylbutyl)oxy)-1-oxoisoindolin-1-yl)isobutyl 2-methylbutyrate の製造

上記 1) で得られた化合物 312 mg をジエチルエーテル 2 ml に溶解し 0℃ に冷却後、3.0 M メチルマグネシウムアイオダイド 1.33 ml 加えた。室温にて 1 時間攪拌したのち、水加え、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1) で精製し、表題化合物を 83.3 mg 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.28 (6H, s), 1.83

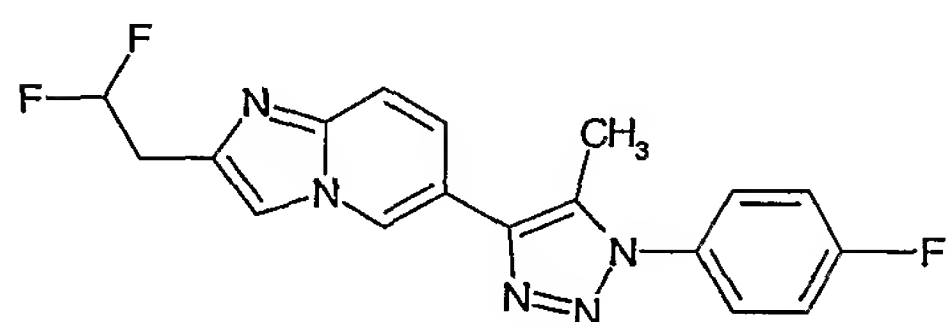
(2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.76 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.40 (2H, s), 7.58–7.62 (2H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.3$ Hz)

3) 4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

上記2) で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.86 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 2.26 (1H, br s), 2.52 (3H, s), 3.81 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 4.51 (2H, s), 7.26–7.32 (2H, m), 7.49–7.53 (2H, m), 7.78 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.99 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 395.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例226)



4-(2-(2,2-ジフルオロエチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

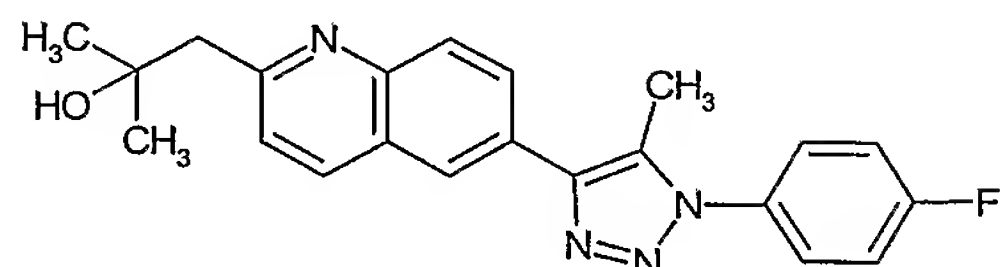
実施例221で得られたハロゲン体と参考例12で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s), 3.3

9 (2H, tt, $J=4.6, 16.9$ Hz), 6.20 (1H, tt, $J=4.6, 56.6$ Hz), 7.24–7.32 (2H, m), 7.49–7.60 (4H, m), 7.67 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 8.55 (1H, s)

ESI-MS Found: m/z 358.2 $[M+H]^+$

5 (実施例 227)



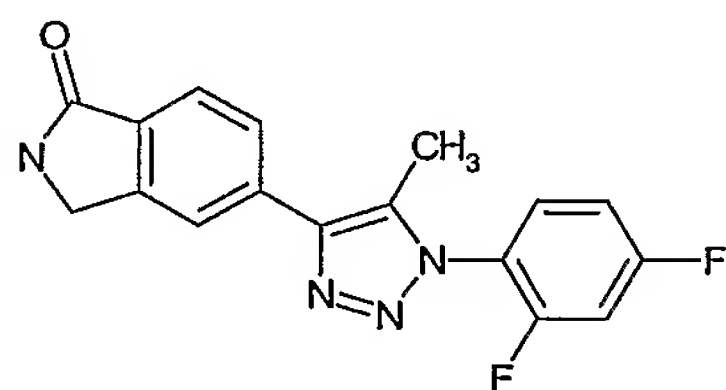
1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-キノリン-6-イル)-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 10 実施例 224 で得られたハロゲン体と参考例 12 で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 2.57 (3H, s), 3.13 (2H, s), 6.05 (1H, br s), 7.25–7.33 (3H, m), 7.50–7.57 (2H, m), 8.13–8.24 (4H, m)

ESI-MS Found: m/z 377.2 $[M+H]^+$

(実施例 228)



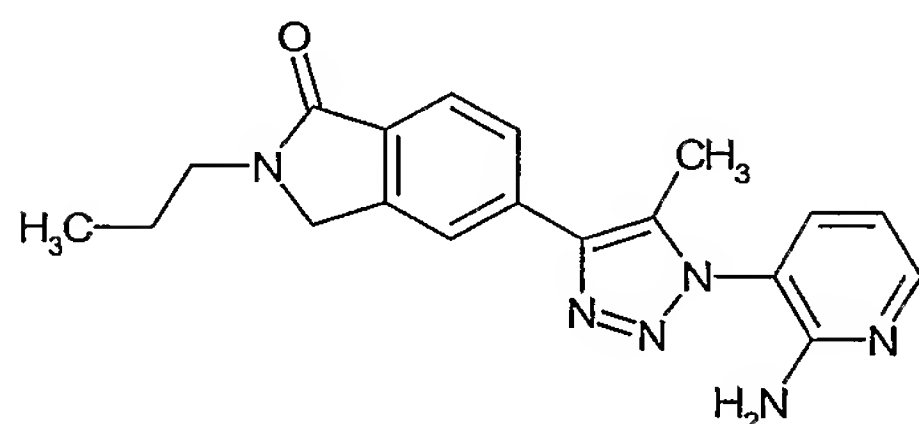
20

4-(1-オキソイソインドリン-5-イル)-1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 81 で用いたスズ試薬の代わりに参考例 13 のスズ試薬を用いるほかは実施例 81 と同様の方法により、表題化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.47 (3H, d, $J=1.5$ Hz), 4.55 (2H, s), 6.29 (1H, br s), 7.08–7.17 (2H, m), 7.55–7.62 (1H, m), 7.85 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.99 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.02 (1H, s)

5 ESI-MS Found: m/z 327.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例229)

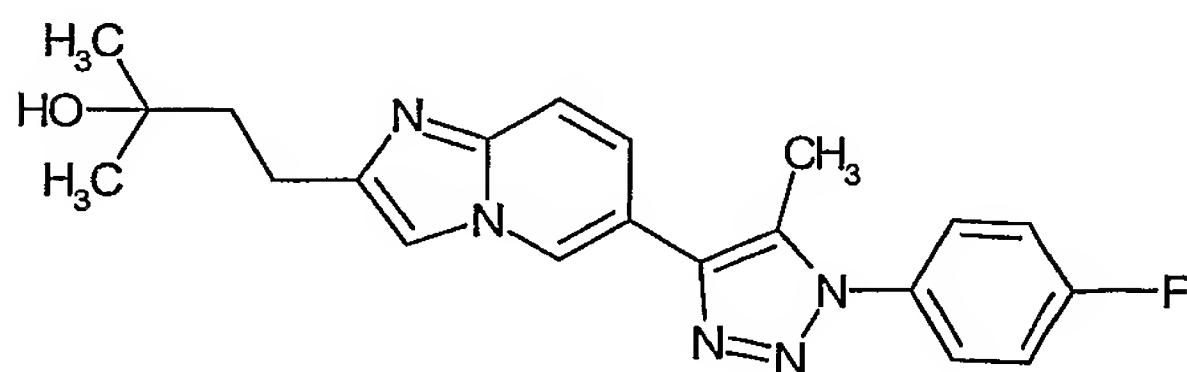


4-(2-(propyl-1-oxoisoindolin-5-yl)-1-(2-aminopyridin-3-yl)-5-methyl-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenyl

10 実施例85で得られた化合物72mgをイソプロパノール2ml、25%アンモニア水2mlを加え、120℃にて2日間攪拌した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣を薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を15.7mg、白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.99 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 1.70–1.78 (2H, m), 2.46 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 4.47 (2H, s), 4.78 (2H, br s), 6.81–6.91 (1H, m), 7.46–7.50 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.96 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.27–8.30 (1H, m)

20 ESI-MS Found: m/z 349.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例230)



1-(4-(2-(3-(hydroxy-3-methylbutyl)-1-(4-fluorophenyl)-1H-[1,2,3]triazol-4-yl)phenyl)pyrrolidine-2-one

チル) -イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -5-メチル-1H-
[1, 2, 3] トリアゾール

1) エチル 3-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) プ
ロピオネートの製造

5 エチル 5-クロロ-3-オキソペンタノエート 4.28 g をエタノール 40 m
 1 に溶かし、2-アミノ-5-ブロモピリジン 2.94 g を加え加熱還流下終夜
 攪拌した。室温まで冷却後、溶媒を減圧留去し、酢酸エチル続いて飽和炭酸水素
 ナトリウム水溶液を加えた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧
 留去した。得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサ
 10 ン：酢酸エチル=50：50）にて精製して表題化合物を粗精製物として 990
 mg 得た。

2) 4-(6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-2-イル) 2-メチル
ブタン-2-オールの製造

上記 1) で得られたエステル体 225 mg をジエチルエーテル 4 ml に溶解し
 15 0℃に冷却後、3Mメチルマグネシウムアイオダイドのジエチルエーテル溶液 1.
 27 ml を加えた。室温にて 30 分攪拌した後、水を加え生成物をクロロホルム
 で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得ら
 れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：
 4）にて分離精製し表題化合物 195 mg を得た。

20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.32 (6H, s), 1.95
 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.92 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.1
 6-7.21 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.41 (1H, d, J=
 7.8 Hz), 8.18-8.20 (1H, m)

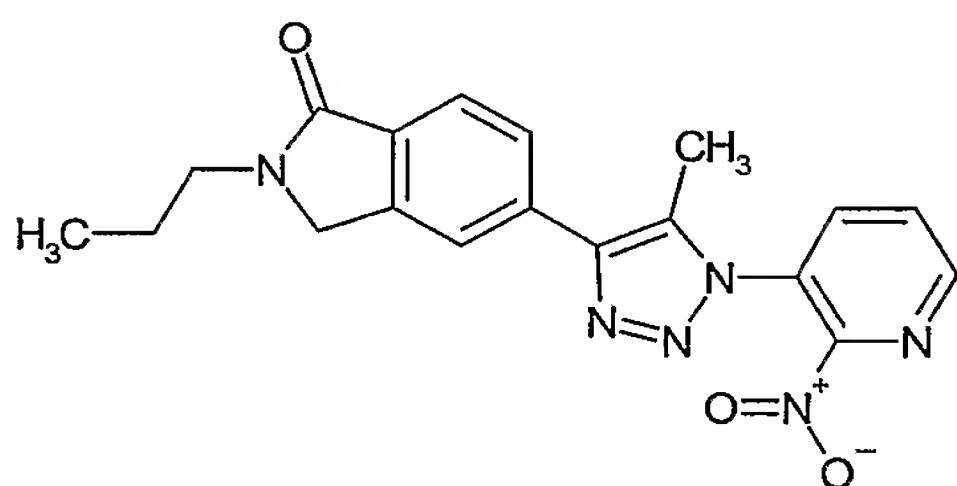
3) 1-(4-フルオロフェニル)-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチ
 25 ル-ブチル)-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル)-5-メチル-1
H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 2) で得られた化合物と参考例 12 で得られたスズ試薬及びテトラキスト
 リフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準じた
 方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得

た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (6H, s), 1.99 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 2.96 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.23–7.32 (2H, m), 7.45–7.54 (4H, m), 7.61 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 380.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 231)

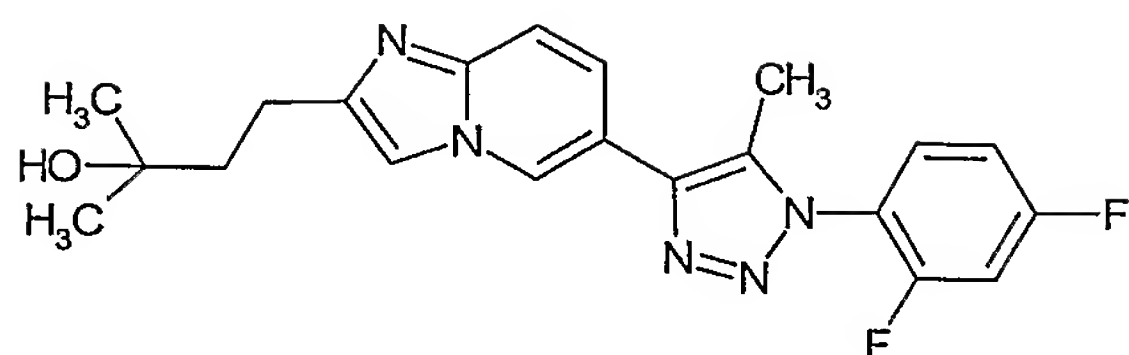


10 4-(2-プロピル-1-オキソイソインドルイン-5-イル)-1-(2-ニ
トロピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

実施例 85 で得られたハロゲン体と参考例 23 で得られたスズ試薬及びテトラキ
ストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例 49 と同様の方法、これに準
じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし
15 て得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.00 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 1.71–1.78 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 4.48 (2H, s), 7.80 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.89–8.01 (3H, m), 8.10 (1H, dd, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$), 8.83 (1H, dd, $J=2.1, 4.7\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 379.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(実施例 232)



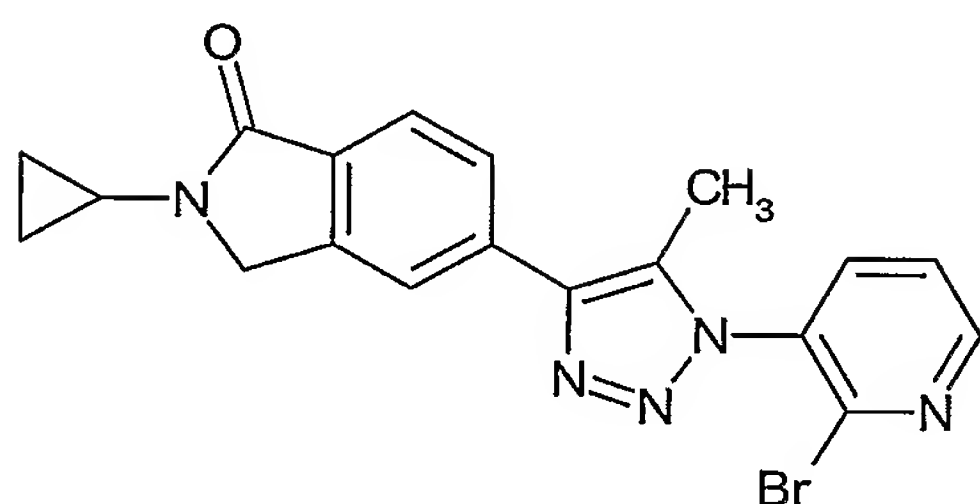
1-(2,4-ジフルオロフェニル)-4-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-イミダゾ[1,2-a]ピリジン-6-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

- 5 実施例230で得られた化合物と参考例13で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.31 (6H, s), 1.99 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.43 (3H, d, $J=1.4\text{ Hz}$), 2.96 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.09–7.16 (2H, m), 7.45 (1H, s), 7.50–7.63 (3H, m), 8.55 (1H, d, $J=1.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 398.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 15 (実施例233)



4-(2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)-1-(2-ブロモ-ピリジン-3-イル)-5-メチル-1H-[1,2,3]トリアゾール

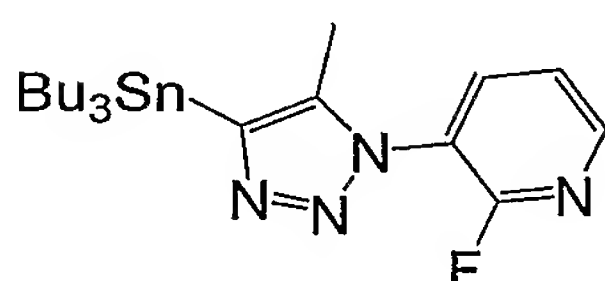
- 20 実施例85で得られたハロゲン体と参考例24で得られたスズ試薬及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムを用い実施例49と同様の方法、これに準じた方法又はこれらと常法と組み合わせることにより表題化合物を白色固体とし

て得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.89–0.99 (4H, m), 2.46 (3H, s), 2.94–3.02 (1H, m), 4.41 (2H, s), 7.55–7.79 (1H, m), 7.80–7.86 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.00 (1H, s), 8.64 (1H, dd, $J=2.0, 4.9\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 412.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(参考例1)



10 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニール-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 3-アジド-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン5.3mlのテトラヒドロフラン100ml溶液を-78度に冷却後、この溶液に、1.58Mのn-ブチルリチウム/ヘキサン溶液24mlを滴下した。反応液を0度まで昇温、5分間攪拌した後、再び-78度にまで冷却し、2-フルオロピリジン3.7gのテトラヒドロフラン10mlの溶液を加えた。-78度にて10分間攪拌した後n-ドデシルベンゼンスルホンアジド8.9gのテトラヒドロフラン10ml溶液を加え攪拌、反応液を-60度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=75：25）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として3.02g得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニール-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

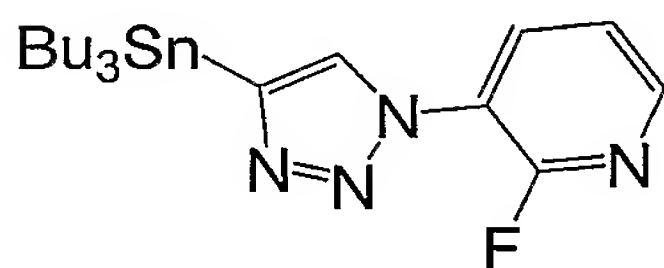
25 上記1)で得た化合物3.02gのトルエン10ml溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン10gを加え120度にて3時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチ

ル＝75：25）にて精製して表題化合物を黄色油状物として6.40g得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.19–1.29 (12H, m), 1.35–1.66 (6H, m), 2.28 (3H, d, J = 1.6 Hz), 7.41–7.46 (1H, m), 7.97–8.02 (1H, m), 8.37–8.39 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 469.3 [M+H]⁺

(参考例2)



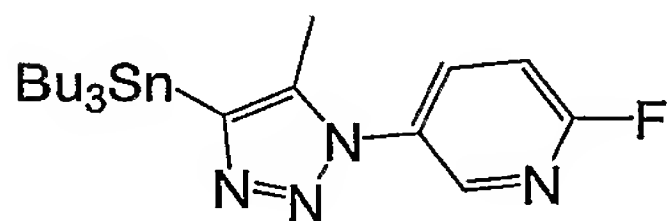
1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

参考例1-1で得た化合物3-アジド-2-フルオロピリジン280mgのトルエン3.0ml溶液にトリブチル(1-エチニル)チン958mgを加え、反応液を80度にて終夜、100度にて2時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル＝80：20)にて精製して表題化合物を無色油状物として380mg得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J = 7.3 Hz), 1.03–1.43 (12H, m), 1.44–1.73 (6H, m), 7.38–7.45 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.22–8.30 (1H, m), 8.46–8.57 (1H, m)

APCI-MS Found : m/z 454.9 [M+H]⁺

(参考例3)



1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 5-アジド-2-フルオロピリジンの製造

窒素雰囲気下、5-ブロモ-2-フルオロピリジン3.5gのジエチルエーテ

ル 40 ml 溶液を -78 度に冷却後、この溶液に 2.6 M の n-ブチルリチウム 8.3 ml を滴下した。反応液を -78 度にて 10 分間攪拌した後、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンアジド 5.1 g のジエチルエーテル 20 ml 溶液を加え攪拌、-65 度まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物をジエチルエーテルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 75 : 25）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として 1.80 g 得た。

2) 1-(2-フルオロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルス

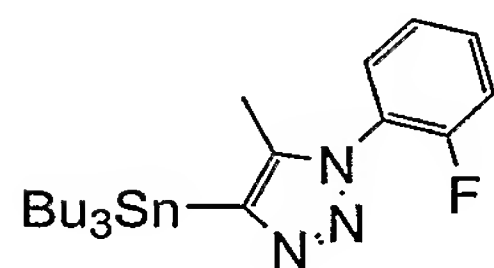
10 タニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物 1.80 g のトルエン 15 ml 溶液にトリブチル（1-プロピニル）チン 4.33 g を加え 120 度にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 75 : 25）にて精製して表題化合物を黄色油状物として 3.90 g 得た。

15 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.91 (9H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.15-1.24 (6H, m), 1.30-1.42 (6H, m), 1.53-1.65 (6H, m), 2.36 (3H, t, $J = 2.0$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 3.2, 8.8$ Hz), 7.95-8.00 (1H, m), 8.37 (1H, dd, $J = 0.8, 2.8$ Hz)

20 $\text{ESI-MS Found: } m/z \text{ } 469.6 \text{ [M+H]}^+$

(参考例 4)



1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルス
タニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

25 1) 1-アジド-2-フルオロベンゼンの製造

2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 1.0 g の濃塩酸 5 ml およびジエチルエーテル 6 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 510 mg を水 2 ml に溶解

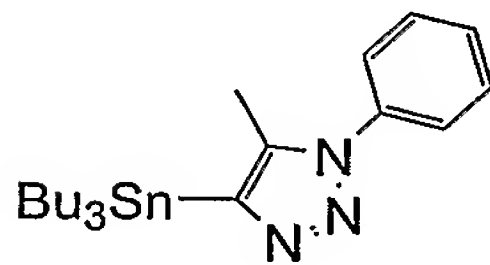
したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 400 mg を褐色油状物質として得た。

5 2) 1-(2-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 400 mg のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 2.9 g を加え 120 度にて 4.5 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで
10 抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 680 mg 得た。

1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J=7.5 Hz), 1.19-1.29 (12H, m), 1.35-1.66 (6H, m)
15 2.32 (3H, s), 7.19-7.24 (2H, m), 7.42-7.49 (2H, m)

APCI-MS Found: m/z 468.5 [M+H]⁺
(参考例 5)



20 1) 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) アジドベンゼンの製造

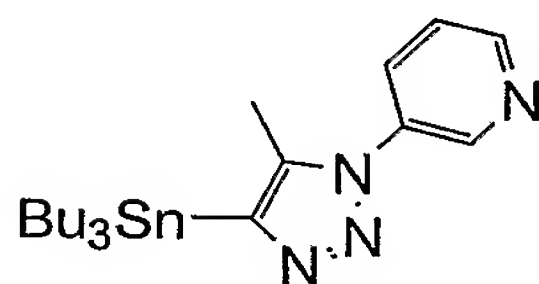
フェニルヒドラジン 5 ml の濃塩酸 50 ml およびジエチルエーテル 15 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 4.1 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。
25 反応液を室温まで昇温後、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 3.2 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-フェニル-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]
] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 120 mg のトルエン 1 ml 溶液にトリブチル (1-プロ
 ピニル) チン 1.7 g を加え 120 度にて 12 時間攪拌した。得られた溶液を
 5 室温まで冷却した後、反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90:10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 246 mg 得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (9H, t, J = 7.5 Hz), 1.15-1.42 (12H, m), 1.54-1.66 (6H, m)
 10 2.32 (3H, s), 7.42-7.59 (5H, m)

ESI-MS Found: m/z 450.1 [M+H]⁺
 (参考例 6)



15 1-(3-ピリジル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]
] トリアゾールの製造

1) 3-アジドピリジンの製造

3-アミノピリジン 2.0 g の 10% 塩酸 15 ml 溶液に氷冷下、アジ化ナトリウム 1.5 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。氷冷下 20 分攪拌後、亜硝酸ナトリウム 1.8 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで
 20 昇温後、1 時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.5 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(3-ピリジル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]
] トリアゾールの製造

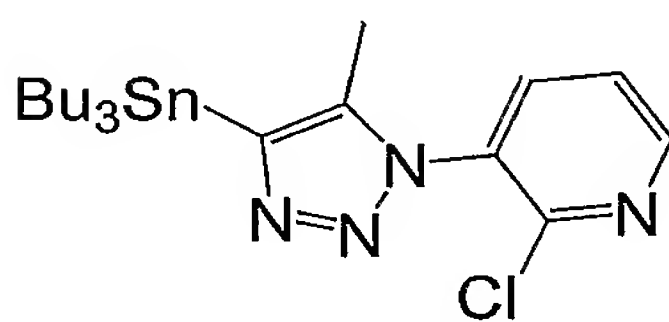
25 1) で得られた化合物 800 mg のトルエン 10 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 1.2 g を加え 120 度にて 6 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧濃縮し、得られた残渣をリカゲルカラムクロマ

トグラフィー（ヘキサン：ジエチルエーテル＝90：10）にて精製して表題化合物を黄色油状物として610mg得た

^1H NMR（400MHz，CDCl₃） δ ：0.91（9H，t，J＝7.5 Hz），1.20－1.41（12H，m），1.56－1.62（6H，m）
 5 2.38（3H，s），7.49－7.53（1H，m），7.86－7.89（1H，m），8.74－8.74（1H，m），8.74－8.78（1H，m）

ESI-MS Found：m/z 451.1 [M+H]⁺

（参考例7）



1－（2－クロロピリジン－3－イル）－5－メチルー4－トリブチルスタニル－1H－[1，2，3]－トリアゾール

1) 3－アジド－2－クロロピリジンの製造

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン1.4mlのテトラヒドロフラン7.0
 15 ml溶液を－78℃に冷却後、この溶液に、1.58Mのn－ブチルリチウム／ヘキサン溶液6.3mlを滴下した。反応液を0℃まで昇温、5分間攪拌した後、再び－78℃にまで冷却し、2－クロロピリジン1.13gのテトラヒドロフラン5.0mlの溶液を加えた。－78℃にて10分間攪拌した後2，4，6－トリイソプロピルベンゼンスルホンアジド1.62gのテトラヒドロフラン7.0
 20 ml溶液を加え攪拌、反応液を－60℃まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝80：20）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として1.02g得た。

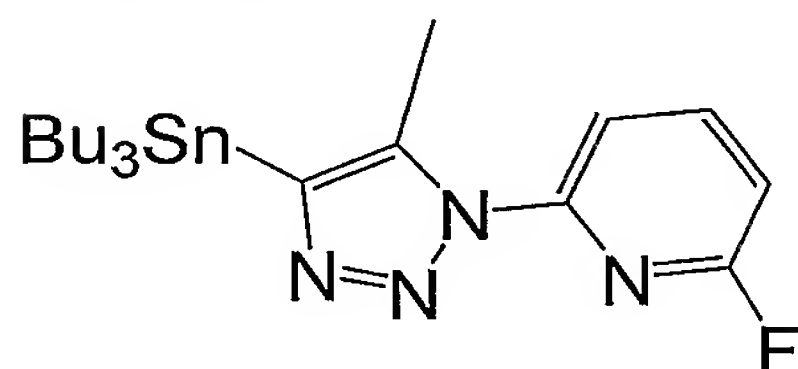
25 2) 1－（2－クロロピリジン－3－イル）－5－メチルー4－トリブチルスタニルー1H－[1，2，3]－トリアゾールの製造

上記1)で得た化合物685mgのトルエン4.0ml溶液にトリブチル（1

ープロピニル) チン 1. 65 g を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 80 : 20) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 1.10 g 得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J = 8.0$ Hz), 1.16–1.40 (12H, m), 1.50–1.67 (6H, m), 2.23 (3H, s), 7.45–7.50 (1H, m), 7.79–7.83 (1H, m), 8.70–8.60 (1H, m)

(参考例 8)



1 – (2 – フルオロピリジン – 6 – イル) – 4 – トリブチルスタニル – 1H – [1, 2, 3] – トリアゾール

1) 6 – アジド – 2 – フルオロベンゼンの製造

- 15 6 – フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 500 mg の濃塩酸 10 ml およびジエチルエーテル 6 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 325 mg を水 3 ml に溶解した溶液を滴下した。反応液を室温まで昇温後、2.5 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 424 mg を褐色油状物質として得た。

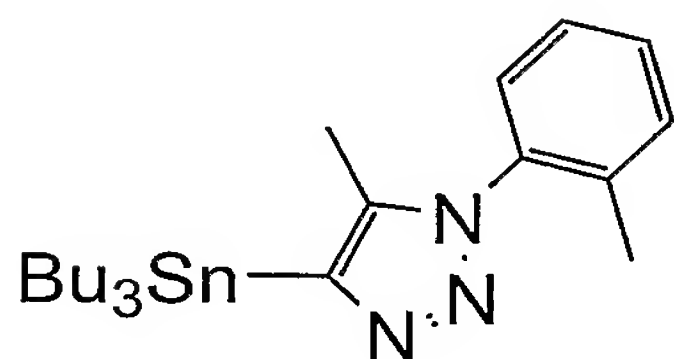
- 20 2) 1 – (2 – フルオロピリジン – 6 – イル) – 5 – メチル – 4 – トリブチルスタニル – 1H – [1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 1) で得られた化合物 424 mg のトルエン 2 ml 溶液にトリブチル (1 – プロピニル) チン 1.32 g を加え 120℃にて 4 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 90 : 10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 910 mg 得た。
- 25

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J = 7.3$

H z) , 1. 16 – 1. 40 (12 H, m) , 1. 43 – 1. 70 (6 H, m)
2. 67 (3 H, s) , 6. 92 – 6. 99 (1 H, m) , 7. 95 – 8. 02
(2 H, m)

(参考例 9)



1 – (2 – メチルフェニル) – 5 – メチル – 4 – トリブチルスタニル – 1 H – [1, 2, 3] トリアゾール

1) 1 – アジド – 2 – メチルベンゼンの製造

2 – メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 3. 5 g の濃塩酸 20 ml およびジエチル
10 エーテル 35 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 1. 7 g を水 10 ml に溶解
したもの滴下した。反応液を室温まで昇温後、2 時間攪拌した。反応液をジエ
チルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾
燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2. 2 g を褐色油状物質として得た。

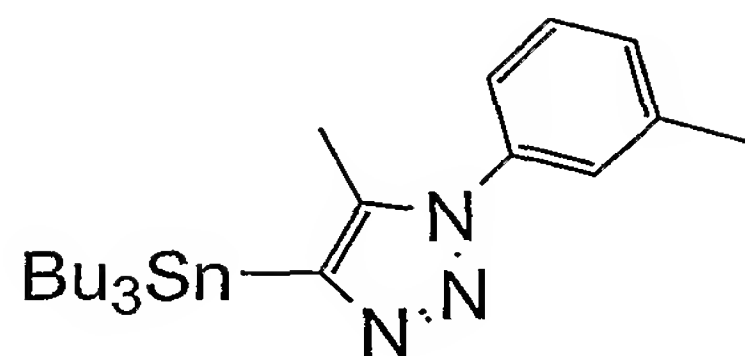
2) 1 – (2 – メチルフェニル) – 5 – メチル – 4 – トリブチルスタニル – 1 H – [1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル (1 – プロピニル)
チン 1. 9 ml を加え 120 °C にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷
却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和
食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣
20 をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 90 : 10)
にて精製して表題化合物を黄色油状物として 2. 0 g 得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0. 90 (9 H, t, J = 7. 2
Hz) , 1. 15 – 1. 65 (18 H, m) , 2. 00 (3 H, s) , 2. 13
(3 H, t, 1. 8 Hz) , 7. 20 – 7. 24 (1 H, m) , 7. 32 – 7.
25 43 (3 H, m)

ESI – MS Found : m/z 468. 0 [M+H] +

(参考例 10)



1-(3-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-3-メチルベンゼンの製造

- 5 3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 2.5 g の濃塩酸 16 ml およびジエチルエーテル 25 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.6 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1.2 g を褐色油状物質として得た。

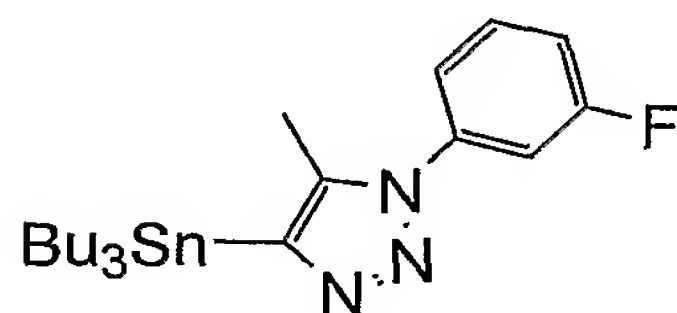
10 2) 1-(3-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 1) で得られた化合物 780 mg のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 1.6 ml を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、
 15 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 620 mg 得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J = 7.4 Hz), 1.16-1.64 (18H, m), 2.32 (3H, t, 2.0 Hz), 2.43 (3H, s), 7.21-7.29 (3H, m), 7.37-7.42 (1H, m)

ESI-MS Found : m/z 468.0 [M+H]⁺

(参考例 11)



25 1-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-

[1, 2, 3] トリアゾール1) 1-アジド-3-フルオロベンゼンの製造

3-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 4.8 g の濃塩酸 30 ml およびジエチルエーテル 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.5 g を水 30 ml に溶解したもの

5 溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.2 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(3-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

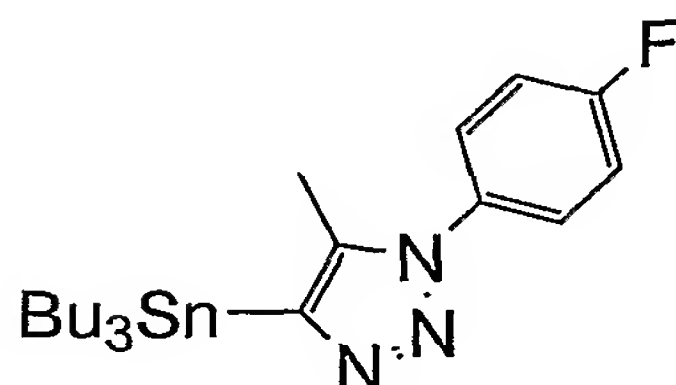
10 1) で得られた化合物 2 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 3.8 ml を加え 120°C にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 2.7 g 得た。

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.4$ Hz), 1.16–1.65 (18H, m), 2.35 (3H, t, 2.0 Hz), 7.16–7.34 (3H, m), 7.47–7.54 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 467.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 (参考例 12)



1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-4-フルオロベンゼンの製造

25 4-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 4.8 g の濃塩酸 30 ml およびジエチルエーテル 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.5 g を水 30 ml に溶

解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1.9 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(4-フルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1

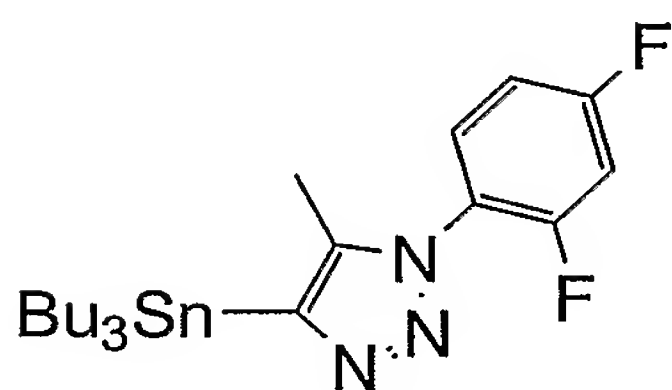
5 H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1.9 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 3.6 ml を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、

10 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として2.3 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.4$ Hz), 1.15–1.65 (18H, m), 2.32 (3H, t, 2.0 Hz), 7.21 (2H, dd, $J=8.2, 9.0$ Hz), 7.44 (2H, d, $J=4.6, 9.0$ Hz)

ESI-MS Found: m/z 467.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(参考例 13)



1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-

20 1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-2,4-ジフルオロベンゼンの製造

2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 2 g の濃塩酸 13 ml およびジエチルエーテル 25 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.2 g を水 5 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1.7 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(2,4-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1. 7 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 3.4 ml を加え 120℃ にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=90:10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 3.1 g 得た。

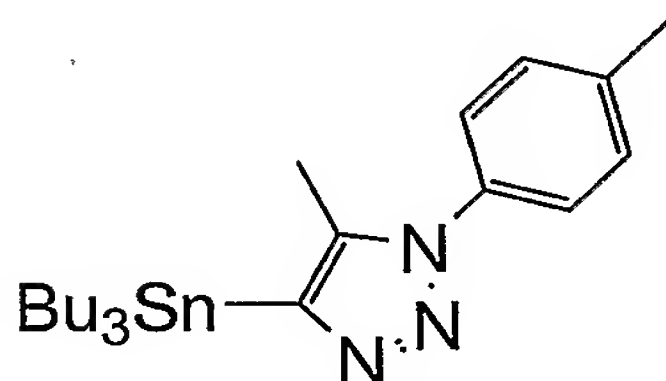
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.4$

Hz), 1.17-1.65 (18H, m), 2.23-2.25 (3H, m),

7.01-7.09 (2H, m), 7.46-7.53 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 490.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(参考例 14)



15 1-(4-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 1-アジド-4-メチルベンゼンの製造

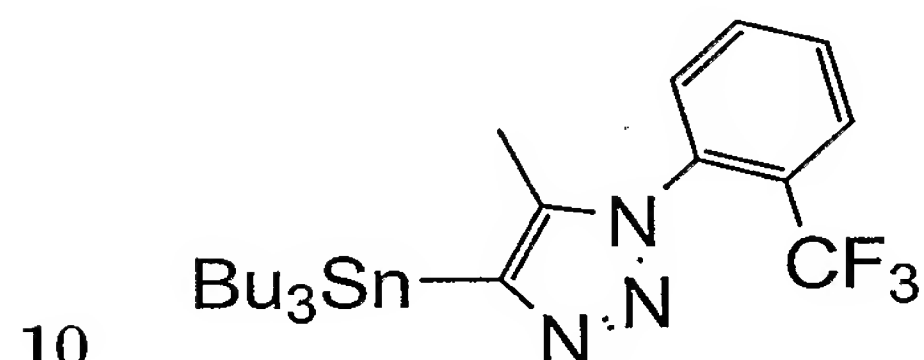
4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 4.8 g の濃塩酸 30 ml およびジエチルエーテル 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.5 g を水 30 ml に溶解したもの滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.1 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(4-メチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

25 1) で得られた化合物 620 mg のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 1.3 ml を加え 120℃ にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温

まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：10）にて精製して表題化合物を黄色油状物として690mg得た。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.2$ Hz), 1.15–1.65 (18H, m), 2.31 (3H, t, 1.8 Hz), 2.43 (3H, s), 7.32 (4H, d, $J=2.4$ Hz)
ESI-MS Found: m/z 468.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(参考例15)



1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾール

1) 1-アジド-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンの製造

- 2-(トリフルオロメチル)アニリン1.8gの濃塩酸7.5ml、水10ml、
15 およびエタノール35ml溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム1.9gを水8mlに溶解したものを滴下した。氷冷下30分攪拌後、アジ化ナトリウム2.0gを水8mlに溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1時間攪拌した。反応液を重曹で中性状態にした後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物
20 物1.5gを褐色油状物質として得た

2) 1-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

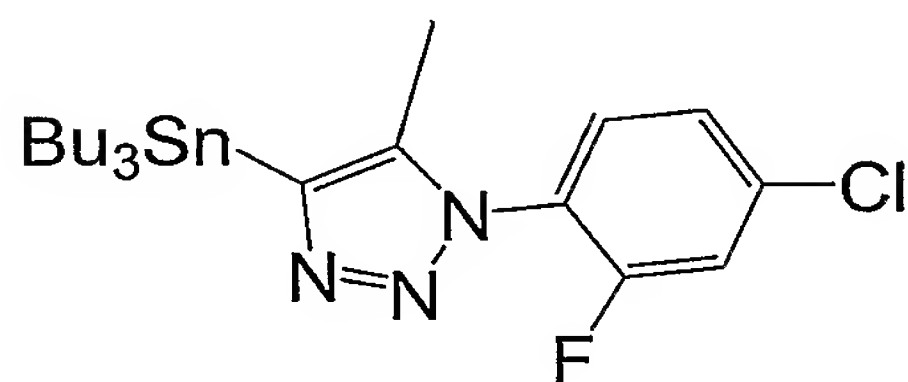
- 1) で得られた化合物0.7gのトルエン5ml溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン1.5mlを加え120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、
25 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝90：1

0) にて精製して表題化合物を黄色油状物として0.9 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.2$ Hz), 1.16–1.64 (18H, m), 2.13 (3H, t, $J=2.0$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.66–7.76 (2H, m), 7.84–7.89 (1H, m)

ESI-MS Found: m/z 517.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$

(参考例 16)



1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazole

1) 6-azido-4-chloro-2-fluorophenylの製造

4-chloro-2-fluoroaniline 728 mg にエタノール 10 ml、水 4 ml、濃塩酸 4 ml 加え、0℃に冷却後、亜硝酸ナトリウム 380 mg を水 4 ml に溶かした溶液を加えた。室温にて1時間攪拌した後、再び0℃に冷却、アジ化ナトリウム 390 mg を水 4 ml に溶かした溶液を加えた。室温にて終夜攪拌した後、生成物をエーテルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し粗表題化合物を得た。

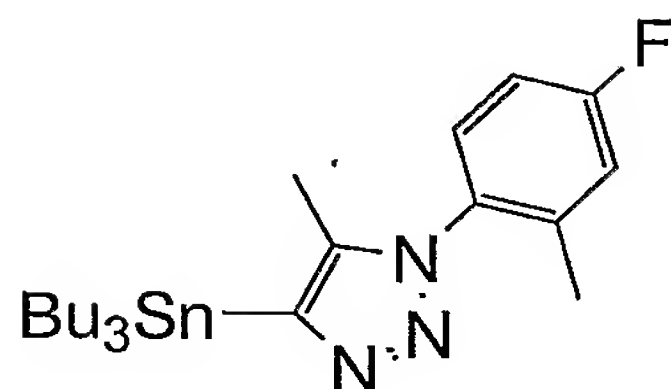
2) 1-(4-chloro-2-fluorophenyl)-5-methyl-4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazoleの製造

1) で得られた化合物をのトルエン 4 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 1.65 g を加え 120℃にて4時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=80:20)にて精製して表題化合物を黄色油状物として1.29 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.3$ Hz), 1.08–1.42 (12H, m), 1.43–1.72 (6H, m)

2. 24 (3H, d, $J = 1.7$ Hz), 7.29–7.49 (3H, m)

(参考例 17)



1-(4-fluoro-2-methylphenyl)-5-methyl-4-(tributylstannyl)-1H-1,2,3-triazole

5 タニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-4-フルオロ-2-メチル-ベンゼンの製造

4-フルオロ-2-メチル-アニリン 2.5 g の濃塩酸 9.3 ml、水 14 ml、およびエタノール 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.9 g を水 11 ml に溶解したものを滴下した。氷冷下 30 分攪拌後、アジ化ナトリウム 3.0 g を水 11 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1 時間攪拌した。反応液を重曹で中性状態にした後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.3 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(4-フルオロ-2-メチル-フェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

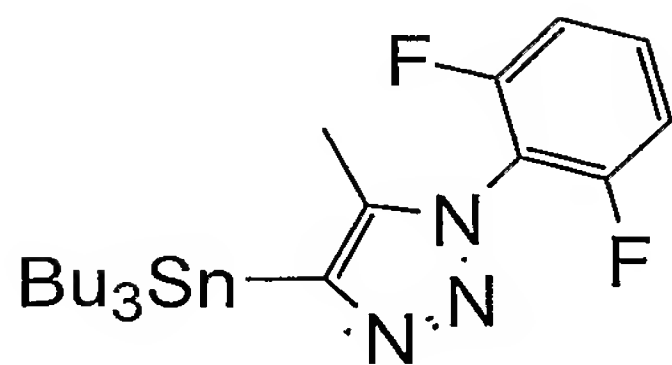
15 ルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1.5 g のトルエン 10 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 3.0 ml を加え 120°C にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 2.1 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (9H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.13–1.62 (18H, m), 1.96 (3H, s), 2.10 (3H, t, $J = 1.8$ Hz), 6.95–7.07 (2H, m), 7.18 (1H, dd, $J = 5.2, 8.8$ Hz)

ESI-MS Found : m/z 482.3 $[\text{M} + \text{H}]^+$

(参考例 18)



1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

5

1) 1-アジド-2, 6-ジフルオロベンゼンの製造

2, 6-ジフルオロアニリン 2.5 g の濃塩酸 9.3 ml、水 14 ml、およびエタノール 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.9 g を水 11 ml に溶解したもの

10 1 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1 時間攪拌した。反応液を重曹で中和した後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2.1 g を褐色油状物質として得た。

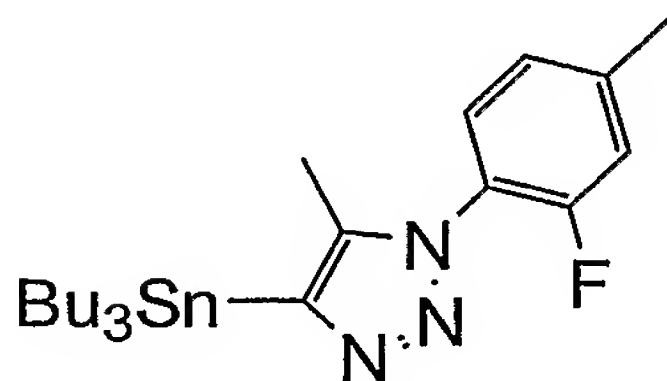
2) 1-(2, 6-ジフルオロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

15 ル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1.6 g のトルエン 10 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 3.0 ml を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
20 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=90：10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 2.8 g 得た。

ESI-MS Found: m/z 486.2 [M+H]⁺

(参考例 19)



1 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-2-フルオロ-4-メチルベンゼンの製造

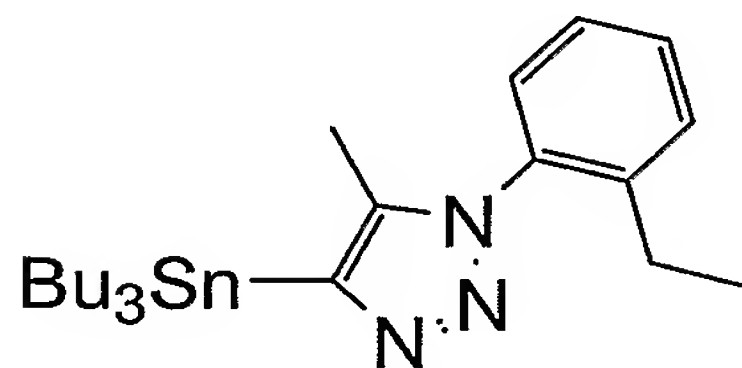
- 2-フルオロ-4-メチルアニリン 2.5 g の濃塩酸 9.3 ml、水 14 ml、
 5 およびエタノール 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.9 g を水 11 ml
 1 に溶解したものを滴下した。氷冷下 30 分攪拌後、アジ化ナトリウム 3.0 g
 を水 11 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1 時間攪拌
 した。反応液を重曹で中和した後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和
 食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合
 10 物 2.6 g を褐色油状物質として得た。

2) 1 - (2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 1) で得られた化合物 1.0 g のトルエン 10 ml 溶液にトリブチル (1-プロ
 ピニル) チン 2.0 ml を加え 120℃ にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温
 15 まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、
 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 1
 0) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 1.8 g 得た。

ESI-MS Found : m/z 482.3 [M+H]⁺

20 (参考例 20)



1 - (2-エチルフェニル) - 5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-2-エチルベンゼンの製造

- 25 2-エチルフェニルヒドラジン塩酸塩 3.5 g の濃塩酸 20 ml およびジエチル
 エーテル 35 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 1.7 g を水 20 ml に溶解
 したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2 時間攪拌した。反応液をジエ

チルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 2. 2 g を褐色油状物質として得た。

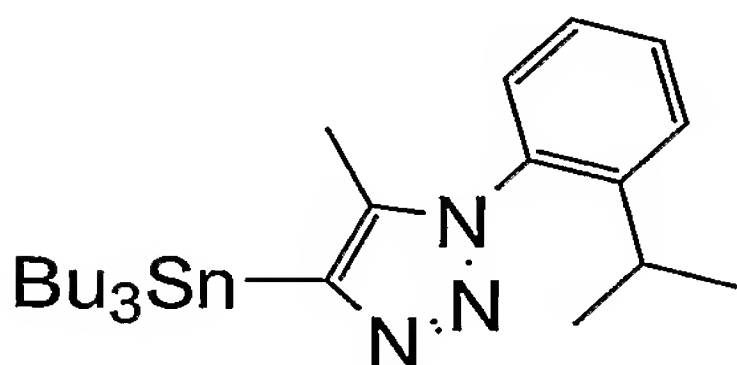
2) 1-(2-エチルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

- 5 1) で得られた化合物 1. 0 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル (1-プロピニル) チン 1. 9 ml を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:10) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 2. 0 g 得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0. 90 (9H, t, J=7. 2 Hz), 1. 05 (3H, t, J=7. 6 Hz), 1. 17-1. 65 (18H, m), 2. 14 (3H, t, 2. 0 Hz), 2. 31 (2H, q, J=7. 7 Hz), 7. 19 (1H, dd, J=1. 0, 7. 8 Hz), 7. 33 (1H, dd, J=1. 6, 7. 6 Hz), 7. 39-7. 49 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z 478. 3 [M+H]⁺

(参考例 21)



20 1-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール

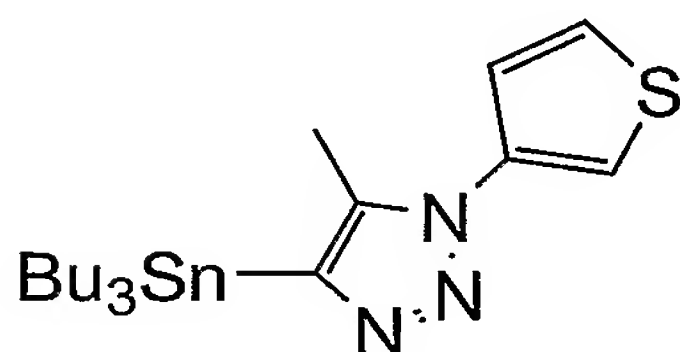
1) 1-アジド-2-イソプロピルベンゼンの製造

- 2-イソプロピルアニリン 2. 6 g の濃塩酸 9. 3 ml、水 14 ml、およびエタノール 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2. 9 g を水 11 ml に溶解したものを滴下した。氷冷下 30 分攪拌後、アジ化ナトリウム 3. 0 g を水 11 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1 時間攪拌した。反応液を重曹で中和した後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1. 7

g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(2-イソプロピルフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾールの製造

- 1) で得られた化合物 1.0 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル (1-プロピ
5 ニル) チン 1.7 ml を加え 120℃ にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温ま
で冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、
飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=90:1
0) にて精製して表題化合物を黄色油状物として 1.1 g 得た。
- 10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 CDCl_3) δ : 0.90 (9H, t, $J=7.4$ Hz), 1.13 (6H, d, $J=7.2$ Hz), 1.17–1.65 (18H, m), 2.12 (3H, t, 1.8 Hz), 2.37–2.45 (1H, m), 7.14–7.19 (1H, m), 7.29–7.34 (1H, m), 7.47–7.51 (2H, m)
- 15 ESI-MS Found: m/z 492.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$
(参考例 22)



1-(チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3]トリアゾール

20 1) 3-アジドチオフェンの製造

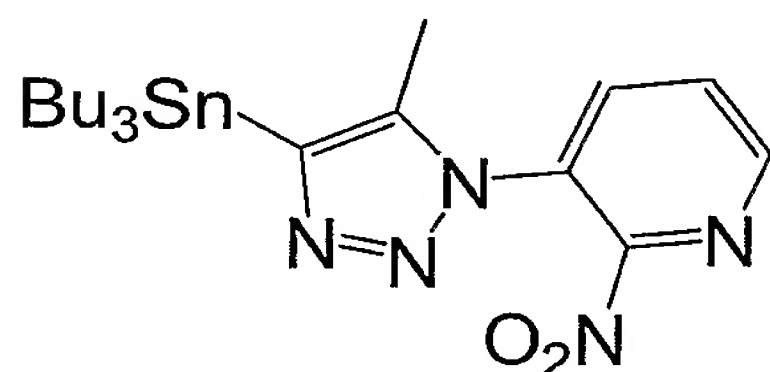
- 3-アミノチオフェン 1.8 g の濃塩酸 9.3 ml、水 14 ml、およびエタノール 50 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 2.9 g を水 11 ml に溶解したものを滴下した。氷冷下 30 分攪拌後、アジ化ナトリウム 3.0 g を水 11 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、1 時間攪拌した。反応液
25 を重曹で中性状態にした後、クロロホルムで抽出し、続いて有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 1.3 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(チオフェン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 1.0 g のトルエン 5 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 1.5 ml を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=90:10)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 1.0 g 得た。

ESI-MS Found: m/z 456.2 $[M+H]^+$

10 (参考例 23)

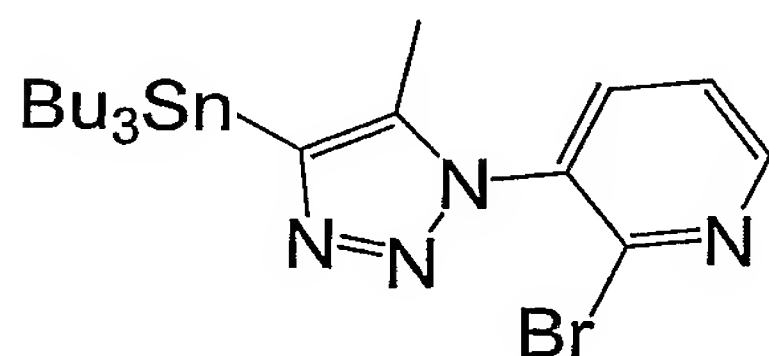


1-(2-ニトロピリジン-5-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1,2,3]-トリアゾール

5-アジド-2-ニトロピリジン 1.29 g のトルエン 6 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 5.89 g を加え 120℃にて終夜攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=75:25)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 962 mg 得た。

1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.91 (9H, t, $J=8.0$ Hz), 1.12-1.28 (6H, m), 1.29-1.40 (6H, m), 1.51-1.65 (6H, m), 2.26 (3H, s), 7.81-7.86 (1H, m), 7.99-8.03 (1H, m), 8.72-8.76 (1H, m)

(参考例 24)



25 1-(2-ブロモピリジン-3-イル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル

— 1 H — [1, 2, 3] — トリアゾール1) 3-アジド-2-ブロモピリジンの製造

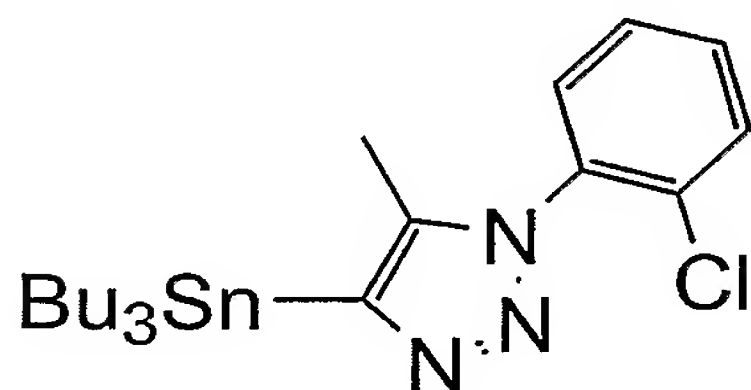
窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 0.53 ml のテトラヒドロフラン 10 ml 溶液を -78°C に冷却後、この溶液に、1.58 M の n-ブチルリチウム／ヘキサン溶液 2.3 ml を滴下した。反応液を 0°C まで昇温、5 分間攪拌した後、再び -78°C にまで冷却し、2-ブロモピリジン 569 mg のテトラヒドロフラン 1.0 ml の溶液を加えた。-78°C にて 10 分間攪拌した後 n-ドデシルベンゼンスルホンアジド 1.05 g のテトラヒドロフラン 1.0 ml 溶液を加え攪拌、反応液を -60°C まで昇温後、水を加えて反応を停止させた。生成物を酢酸エチルにて抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 90 : 10）にて精製して表題化合物を茶褐色油状粗精製物として得た。

2) 1-（2-ブロモピリジン-3-イル）-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H- [1, 2, 3] — トリアゾールの製造

上記 1) で得た化合物をトルエン 2.0 ml 溶液にトリブチル（1-プロピニル）チン 987 mg を加え 120°C にて 3 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 75 : 25）にて精製して表題化合物を黄色油状物として 190 mg 得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.90 (9H, t, J = 8.0 Hz), 1.12–1.40 (12H, m), 1.48–1.68 (6H, m), 2.22 (3H, s), 7.46–7.51 (1H, m), 7.73–7.77 (1H, m), 8.55–8.58 (1H, m)

(参考例 25)

25 1-（2-クロロフェニル）-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1 H- [1, 2, 3] トリアゾール

1) 1-アジド-2-クロロベンゼンの製造

2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩 17.9 g の濃塩酸 100 ml およびジエチルエーテル 150 ml 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム 8.28 g を水 50 ml に溶解したものを滴下した。反応液を室温まで昇温後、2時間攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し水、続いて飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し粗表題化合物 16 g を褐色油状物質として得た。

2) 1-(2-クロロフェニル)-5-メチル-4-トリブチルスタニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾールの製造

1) で得られた化合物 16 g のトルエン 20 ml 溶液にトリブチル(1-プロピニル)チン 12 g を加え 120°C にて 6 時間攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却した後、反応液に飽和フッ化カリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)にて精製して表題化合物を黄色油状物として 10 g 得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0.86 (9H, m), 1.11-1.22 (6H, m), 1.31-1.40 (6H, m), 1.51-1.66 (6H, m), 2.18 (3H, s), 7.41-7.51 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$)

ESI-MS Found: m/z 484.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

本発明に係る化合物を被検化合物として行った薬理試験例を以下に示す。

(薬理試験例 1: mGluR1 阻害作用)

本発明に係る化合物を用いて、mGluR1 阻害作用を測定した。

(細胞培養)

LIPOFECTAMINE (Gibco BRL 社製) を使用して、ヒトメタボトロピックグルタミン酸受容体 1a (mGluR1a) の cDNA を CHO 細胞にトランスフェクトし、mGluR1a 安定発現株を得た。mGluR1a を発現させた CHO 細胞は、10% 透析胎児牛血清、1% プロリン、100 units/ml penicillin、0.1 mg/ml streptomycin

i n s u l f a t e、2 mM グルタミンを含む DMEM 培地で培養した。

(細胞内カルシウム濃度測定)

測定前日に 96 ウェルブラックプレート (パッカー社製、View Plate)
e) 1 ウェルにつき 50000 細胞でプレーティングされた mGluR1a 発現
5 CHO 細胞に、4 μ M Fluo-3 を CO₂ インキュベーター内で 1 時間イン
キュベートした。次に 20 mM HEPES, 2.5 mM Probenecid
d を含んだ HBSS 溶液で 4 回細胞を洗浄後、Fluorescence Im
a g i n g P l a t e R e a d e r (FLIPR、モリキュラーデバイス社
製) を用いて細胞内カルシウム濃度を測定した。なお、被検化合物及びグルタミ
10 ン酸は 20 mM HEPES, 2.5 mM Probenecid を含んだ HB
SS 溶液を用いて調整された。また、被検化合物はアゴニスト刺激 5 分前に添加
され、アゴニストとして 10 μ M のグルタミン酸を用いた。

その結果、mGluR1 に対して、以下の表 1 に記載の本発明に係る化合物は、
10 μ M までアゴニスト性は認められなかった。10 μ M のグルタミン酸で上昇
15 したカルシウム上昇を用量依存的に抑制した。その IC₅₀ 値を表 1 に示す。

(表 1)

	IC ₅₀ (nM)
実施例 34	2.3
実施例 36	6.5
実施例 49	3.2
実施例 85	4.4
実施例 87	4.3
実施例 119	4.3
実施例 151	2.5
実施例 181	1.8
実施例 204	3.4
実施例 227	2.4

ハロペリドール、リスペリドンをはじめとする既存の抗精神病薬が作用を示す
動物モデルとしてメタンフェタミン投与による自発運動量増加モデル及びプレパ
20 ルスインヒビション低下モデルが知られている。両試験系において mGluR1

拮抗作用を有する薬剤の作用について検討した。

(薬理試験例 2 : メタンフェタミンによって増加するマウスの自発運動量に対する化合物の抑制作用)

5 雄性 I C.R (C D-1) マウス (20-40 g) を使用し、動物の移動を赤外線センサーで感知する行動量測定装置 (ニューロサイエンス社製) を用いて行動量を測定した。化合物もしくは適切な溶媒をマウスに投与し、30 分後に生理食塩水もしくは 2 m g / k g のメタンフェタミンを投与した直後から 60 分間の行動量を測定した。測定期間中のメタンフェタミン投与群の運動量と溶媒投与群の運動量の差を 100 % として、試験化合物群の運動量の阻害 % で表すことにより
10 評価した。メタンフェタミンの皮下投与により投与後 60 分間の行動量は有意に増加した。本発明に係る m G 1 u R 1 拮抗作用を有する化合物 (3 m g / k g) をメタンフェタミンの 30 分前に経口投与することにより、メタンフェタミンによる行動量増加は明らかに抑制された。その結果を表 2 に示す。

これらの結果より、本発明にかかる化合物又はその薬学的に許容される塩は、
15 メタンフェタミン誘発の自発運動亢進作用に対して明らかな拮抗作用を示すことが判った。

(表 2)

実施例化合物	運動量 (阻害%)
実施例 3 4	> 50 %
実施例 3 6	> 50 %
実施例 4 9	> 50 %
実施例 8 5	> 50 %
実施例 8 7	> 50 %
実施例 1 1 9	> 50 %
実施例 1 5 1	> 50 %
実施例 1 8 1	> 50 %
実施例 2 0 4	> 50 %
実施例 2 2 7	> 50 %

(薬理試験例 3 : メタンフェタミンによって減少するプレパルスインビジョン
20 に対する化合物の抑制作用)

抗精神病薬の作用を特異的に検出されることが可能とされているプレパルスイ

ンヒビションの試験系においても検討を行った。ラットの体動を感知する驚愕反応測定装置（サンディエゴインスツルメント社製）を用いて、60 dBの背景音の存在下で120 dBの音刺激（パルス刺激）に対する驚愕反応とパルス刺激に先行する63、66および72 dBの音刺激（プレパルス）とを組み合わせ、5 刺激を与えた際の驚愕反応を測定した。本発明に係る化合物もしくは適切な溶媒をラットに投与し、30分後に生理食塩水もしくは3 mg/kgのメタンフェタミンを投与して驚愕反応の測定を行った。パルス刺激時及びプレパルス存在時の驚愕反応をそれぞれ順にA及びBとし、以下の計算式からプレパルスインヒビション（以下PPIという）の値を算出した。

10
$$PPI \text{ の算出方法 : } PPI (\%) = 100 \times (A - B) / A$$

パルス刺激に対する驚愕反応に対して、72 dBの先行プレパルス存在時には驚愕反応が約50%程度に減弱した（プレパルスインヒビション）。メタンフェタミンを前処置すると驚愕反応は約20%しか減弱せず、プレパルスインヒビションの減少が認められた。そして、本モデルにおいてmGluR1拮抗作用を有する化合物（1～10 mg/kg）をメタンフェタミンの30分前に経口投与することによりメタンフェタミンによるプレパルスインヒビションの低下は回復する傾向にあった。メタンフェタミンによって減少するPPIに対して、化合物が有意な抑制作用を示した結果を以下の表3に示す。

20 これらの結果より、本発明に係る化合物は、メタンフェタミン誘発のPPI障害を回復させることが判った。

（表3）

実施例化合物	PPI 障害に対する抑制効果
実施例 3 4	効果あり
実施例 3 6	効果あり
実施例 4 9	効果あり
実施例 8 5	効果あり
実施例 8 7	効果あり
実施例 1 1 9	効果あり
実施例 1 5 1	効果あり
実施例 1 8 1	効果あり
実施例 2 0 4	効果あり
実施例 2 2 7	効果あり

上記薬理試験例 2 又は 3 の結果より、本発明に係る m G 1 u R 1 阻害を有する化合物が、ハロペリドール、リスペリドンを始めとする統合失調症治療薬が作用を示す動物モデルにおいて、統合失調症治療薬と類似した作用を有することが確認された。

- 5 従って、m G 1 u R 1 拮抗作用を有する本発明に係る化合物は、統合失調症の治療及び／又は予防に有用な薬剤であることが証明された。

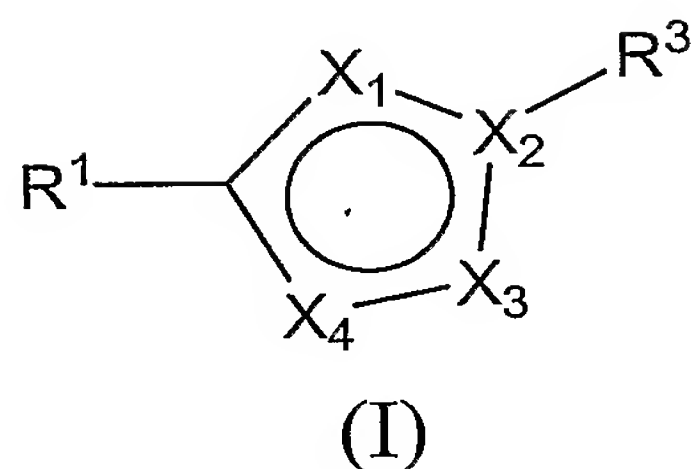
産業上の利用可能性

本発明により、m G 1 u R 1 阻害作用を有する新規物質が提供される。

- 10 本発明が提供する、式 (I) で表されるジアリール置換複素 5 員環誘導体又はその薬学的に許容される塩は、強力な m G 1 u R 1 阻害作用を有しており痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存、パーキンソン病又は胃腸障害の予防又は治療に有用である。

請求の範囲

1. 式 (I) :



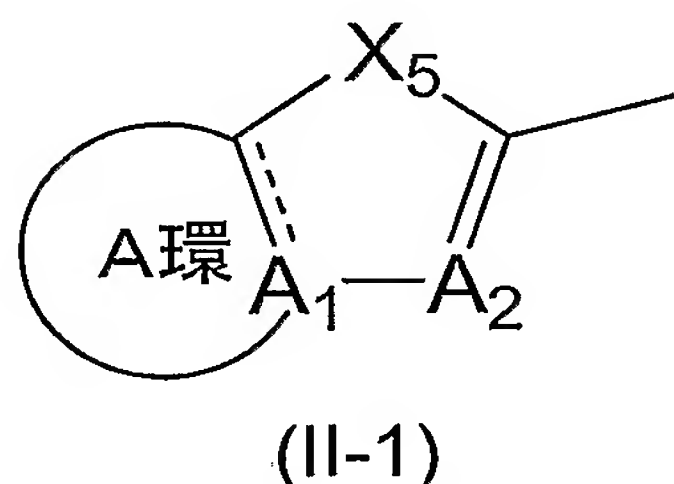
[式中、 X_1 は、酸素原子、窒素原子又は CR^2 を示し、

5 X_2 は、窒素原子又は炭素原子を示し、

X_3 は、窒素原子又は炭素原子を示し、

X_4 は窒素原子又は炭素原子を示し、

R^1 は下記式 (II-1) :



10 (式中、 $-X_5-$ は、 $-S-$ 又は $-A_4=A_3-$ を示し、 A_1 は炭素原子又は窒素原子を示し、 A_2 乃至 A_4 は、 A_2 乃至 A_4 の全てが CR^4 を示すか、或いは、 A_2 乃至 A_4 のうちの任意の1又は2が窒素原子を示し、かつ、 A_2 乃至 A_4 のうちの残りの2又は1が CR^4 を示し、

15 は、 A_1 が炭素原子である場合には、二重結合を示し、 A_1 が窒素原子である場合には、単結合を示す)を示し、

R^4 は、水素原子、低級アルキル基、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、ヒドロキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基又はモノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基
20 を示し、

A環は、置換基群 α からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、以下の(1)又は(2)

(1) A環の構成原子が全て炭素原子であって、飽和した、部分的に飽和した

若しくは不飽和の5又は6員環（該環は、1又は2のオキシ基で置換されていてもよい）を示すか、或いは

- (2) A環の構成原子として、炭素原子以外に、N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有していてもよい、飽和した、部分的に飽和した若しくは不飽和の5又は6員環（該環は、1又は2のオキシ基で置換されていてもよい）を示し、

R^2 は、水素原子、低級アルキル基、シアノ基、低級アルキルオキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基及びトリアルキルシリル基からなる群より選択される基を示し、

- 10 R^3 は、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基はハロゲン原子で地置換されていてもよい）、シアノ基、ニトロ基、低級アルキルオキシ基、ヒドロキシ基及びアミノ基からなる群より選択される置換基を1乃至3有していてもよい、以下の(A)又は(B)の基

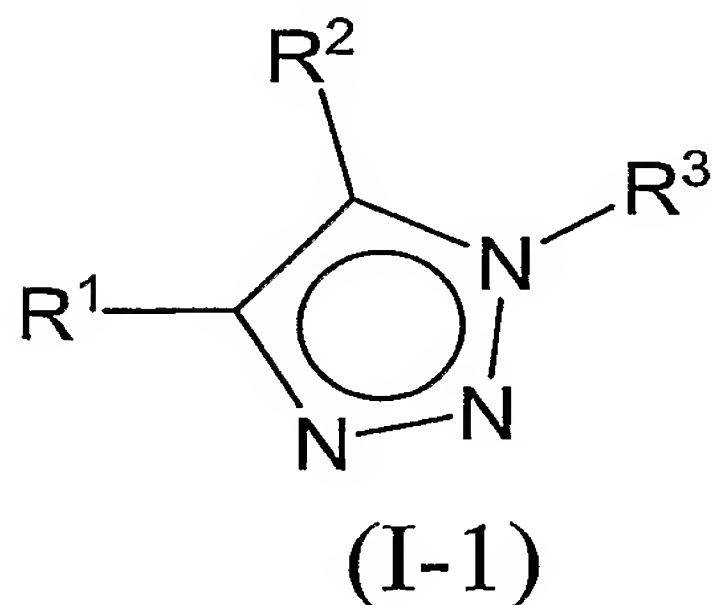
(A) フェニル基

- 15 (B) N、S及びOからなる群より選択されるヘテロ原子を環内に1乃至3有する5又は6員の不飽和の若しくは部分的に飽和した複素環基を示す。] で表わされる化合物（ただし、4-[5-(2-ナフタレニル)-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ピリジン、3-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イル)-5-(2-エチルフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール、
- 20 6-[5-(4-ピリジル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル]-キノリン、3-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)ナフタレン-2-オール、3-[5-ピリジン-4-イル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-ナフタレン-2-オール、5-(キノリン-2-イル)-2-(3-シアノフェニル)-テトラゾール、3-[5-(3,
- 25 5-ジクロロピリジン-4-イル)-2-メチル-2H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル]-キノリン、3-ナフタレン-2-イル-5-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール、3-ベンゾ[1, 3]ジオキサール-5-イル-1-メチル-5-オトリル-1H-[1, 2, 4]トリアゾール、5-(5-フェニル-4H-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)イソベンゾフ

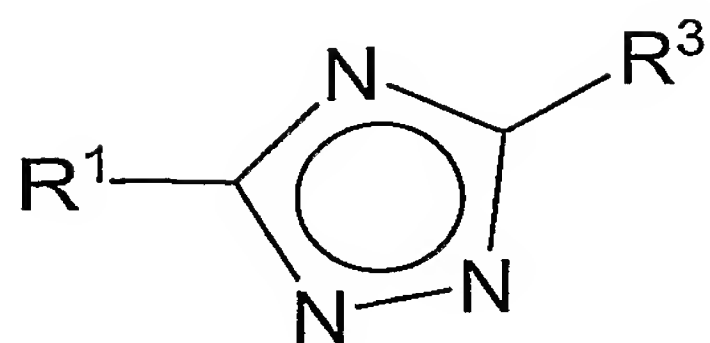
ランー 1, 3-ジオンである化合物は除く。) 又はその薬学的に許容される塩。

置換基群 α : 低級アルキル基 (該低級アルキル基は、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アリール基、ジ低級アルキルアミノ基 (該ジ低級アルキル基どうしが互いに結合して、これらが窒素原子と一緒にあって、5乃至7員の脂肪族ヘテロ環を形成してもよく、また、該脂肪族ヘテロ環を構成する炭素原子の1つが酸素原子で置き換わっていてもよい)、低級アルコキシ基、オキシ基、低級アルキルオキシカルボニル基、アルカノイルオキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基で置換されていてもよく、また、該低級アルキル基が分岐の低級アルキル基である場合には、分岐したアルキル基どうしが互いに結合して、炭素数3乃至6のシクロアルキル基又はシクロアルキレン基を形成していてもよく、該低級アルキル基が分岐の低級アルキル基である場合には、分岐したアルキル基どうしが互いに結合して、炭素数3乃至6のシクロアルキル基 (該シクロアルキル基は、低級アルキル基、ヒドロキシ基、アリール基、低級アルコキシ基で置換されていてもよい) また、A環を構成する同一の炭素原子が、低級アルキル基を2有する場合には、該低級アルキル基は、一緒にあって、シクロアルキル基を形成していてもよい。)、シクロアルキル基 (該シクロアルキル基を構成する任意の炭素原子の1つが、酸素原子で置き換わっていてもよい)、低級アルキルオキシ基、ハロゲン原子、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、アルカノイル基、アルキルスルホニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルカルバモイルアミノ基、アミノ基及びヒドロキシ基

2. 式 (I) が、式 (I-1) :

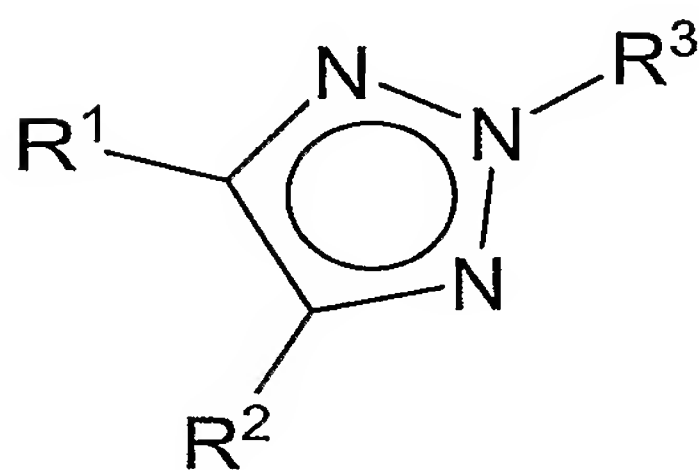


、式 (I-2) :



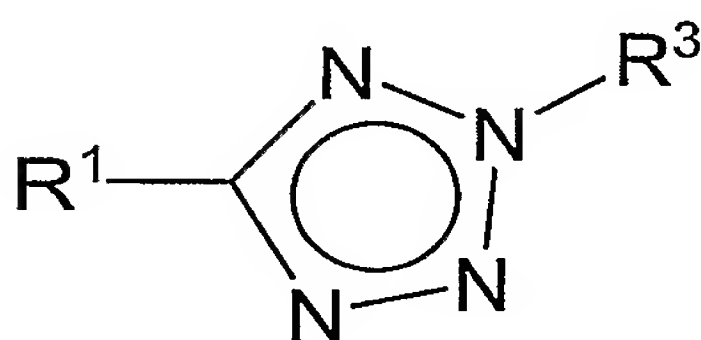
(I-2)

、式 (I-3) :



(I-3)

又は式 (I-4) :

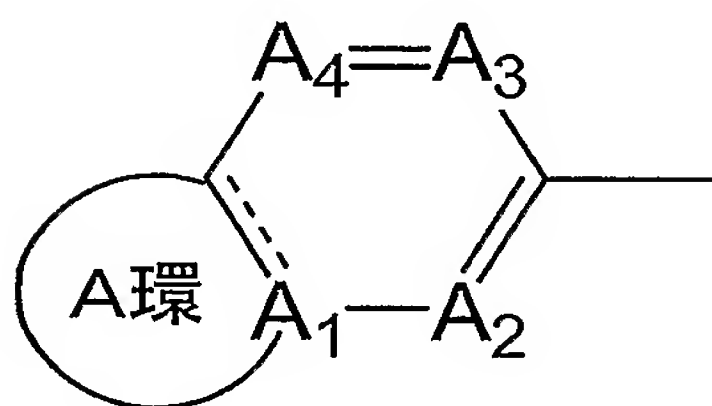


(I-4)

5

〔式中、各記号は前記に同じ〕である請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

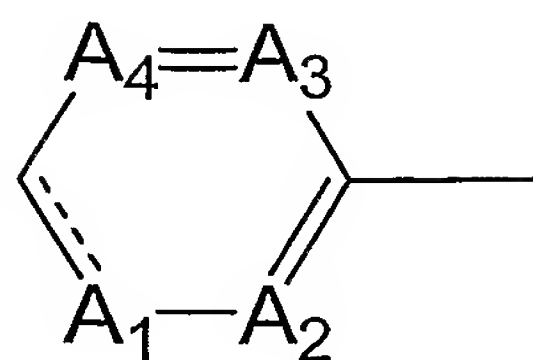
3. R^1 が、式 (II-A) :



(II-A)

10 〔式中、各記号は前記に同じ〕である請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

4. 式 (II-A) 中の式 (II-B)

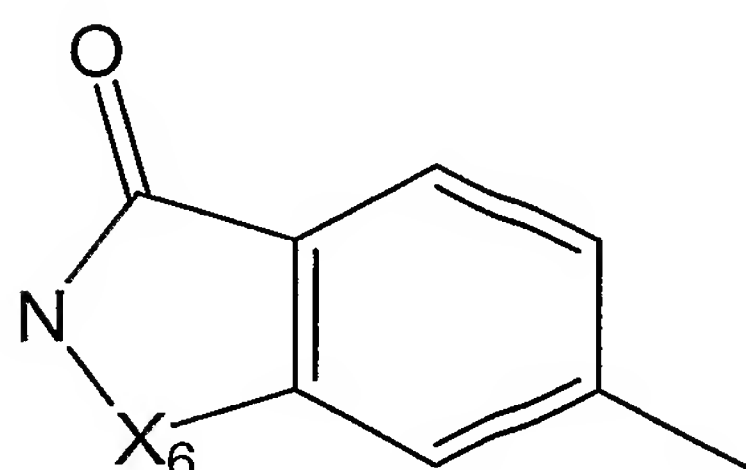


(II-B)

がフェニル基である請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

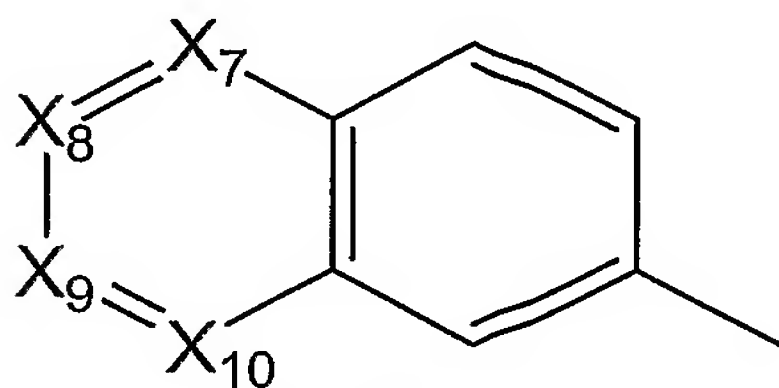
5. A 環が、A 環の構成原子として窒素原子を少なくとも 1 つ有する請求項 3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

5 6. 式 (I I - A) が、式 (I I - C)



(II-C)

又は式 (I I - D)



(II-D)

10 [式中、X₆はCH₂、CH=CH又はCH₂-CH₂を示し、X₇乃至X₁₀は、X₇乃至X₁₀のうち、一つが窒素原子であり、残りが炭素原子を示す] で表される基（該基は、A 環が有していてもよい前記置換基群 α より選択される置換基を 1 乃至 3 有していてもよい）である請求項 3 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15 7. 式 (I I - A) が式 (I I - C) である請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

8. 式 (I I - A) が式 (I I - D) である請求項 6 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

9. 式 (I) が、式 (I - 1) 又は式 (I - 4) である請求項 1、2、3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物（ただし、R¹が置換された又は無置換のナフ

チル基である場合を除く) 又はその薬学的に許容される塩。

10. 式 (I) で表される化合物が、前記式 (I) で表される化合物が、5-メチル-1-フェニル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5 5-メチル-4-(1-オキソ-インダネン-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5-メチル-4-(2-メチルベンゾチアゾール-5-イル)-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(1H-インドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(キノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5-メチル-4-(ナフタレン-2-イル)-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

15 4-(3-シクロヘキシル-5-フルオロ-6-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

20 1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-キノキサリン-6-イル)-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-2-メチル-1H-イソインドール-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4-(2, 2-ジメチル-1-オキソ-インダネン-5-イル)-5-メチル-1-フェニル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5-メチル-4-(2-メチルイミ

- ダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 5-メチル-4- (4-オキソ-4H-クロメン-6-イル) - 1-フェニル-
 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4- ([1, 2, 4] ト
 5 リアゾロ [4, 3-a] ピリジン-7-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリア
 ザール、
 4- (3, 4-ジヒドロ-2H-1-オキサ-9-アザ-アントラセン-6-イ
 ル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2,
 3] トリアゾール、
 10 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4- ([1, 2, 4] ト
 リアゾロ [4, 3-a] ピリジン-6-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾ
 ル、
 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-イソキノリン-7-イル-5-メ
 チル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 15 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4-イソキノリン-3-イル-5-
 メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4- (2, 2-ジメチル-1-オキ
 ソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 1- (2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-4- (2-メチル-キ
 20 ノリン-6-イル) - 1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 1- (6-クロロ- [1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 4- (2-フルオロ
 ピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4- (5, 6, 7,
 8-テトラヒドロ- [1, 5] ナフチリジン-2-イル) - 1H- [1, 2,
 25 3] トリアゾール、
 4- (5-アセチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ- [1, 5] ナフチリジ
 ン-2-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1
 H- [1, 2, 3] トリアゾール、
 4- (2-クロロキノリン-6-イル) - 1- (2-フルオロピリジン-3-イ

- ル) - 1 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - (2 - メチル -
1 - オキシインダノ - 5 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - ((2R*) - メ
5 チル - 1 - オキシインダノ - 5 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - ((2S*) - メ
チル - 1 - オキシインダノ - 5 - イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 4 - (2, 2 - ジメチル - 1 - オキ
ソ - インダノ - 5 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
10 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (4 - オキソ - 4H - クロメ
ン - 7 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 4 - (2 - メトキシキノリン - 6 -
イル) - 5 - メチル - [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2 - tert - ブチル - イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 6 - イル) -
15 1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3]
トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - (1 - オキソ - イ
ンダノ - 2 - スピロ - 1' - シクロブタン - 5 - イル) - 1H - [1, 2, 3]
トリアゾール、
20 4 - (2 - ジメチルアミノ - キノリン - 6 - イル) - 1 - (2 - フルオロピリジ
ン - 3 - イル) - 5 - メチル - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 4 - (1 - オキソ - イ
ンダノ - 2 - スピロ - 1' - シクロプロピル - 5 - イル) - 1H - [1, 2,
3] トリアゾール、
25 4 - (2 - クロロ - 3 - エチル - キノリン - 6 - イル) - 1 - (2 - フルオロピ
リジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2 - イソプロピル - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 -
(2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - メチル - 1H - [1, 2, 3] トリ
アゾール、

- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシ-1-オキソ-
インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-モルホリ
ン-4-イル-キノリン-6-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
5 4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) - 1 - (2-フル
オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2 - (4-メチルピペラジ
ン-1-イル) - キノリン-6-イル) - 5-メチル-[1, 2, 3] トリア
ゾール、
10 4 - (2-イソプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 1 -
(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
アゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (5-オキソ-5, 6, 7,
8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2,
15 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-
1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-エチル-3-メチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イ
ル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2,
20 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチルカル
ボニルオキシ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
アゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (2-イソプロピル-イミダゾ
25 [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
アゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソ-4-ヒドロキ
シ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-シクロプロピル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3]
トリアゾール、

4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -
(2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
5 アゾール、

4 - (2-イソプロピル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 1 - (2-フル
オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メチル-2-メチルカル
ボニルオキシ-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1,
10 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-ヒドロキシ-2-メチ
ル-1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
リアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メトキシ-2-メチル-
1-オキソ-インダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリア
15 ザゾール、

4 - ((2S*)-メトキシ-(2R*)-メチル-1-オキソインダン-5-イ
ル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2,
3] トリアゾール、

4 - ((2R*)-メトキシ-(2S*)-メチル-1-オキソインダン-5-イ
20 イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1,
2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-ピロリジン-1-イル-
キノリン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-メチル-
4-オキソ-4-メチル-クロメン-7-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリア
25 ザゾール、

1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (1-オキソ-2-メチル-イ
ンダン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

- 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (1-オキソ-1
H-インデン-5-イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メチル-1-オキソ-1
H-インデン-5-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
5 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (3-メチル-4-オキソ-4
H-クロメン-7-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) - 1 -
(2-フルオロピリジン-5-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3] トリ
アゾール、
10 4 - (ベンズチアゾール-6-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イ
ル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - (5-フルオロ-3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3]
トリアゾール、
15 5-メチル-4 - (3-メチル-4-オキソ-4H-クロメン-7-イル) -
1 - (ピリジン-3-イル) - 1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (2-メタンスルホニル-キノ
リン-6-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3] トリアゾール、
4 - [(2-イソプロピル-メチル-アミノ) -キノリン-6-イル] - 1 -
20 (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3] トリ
アゾール、
4 - (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル)
1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H - [1, 2, 3]
トリアゾール、
25 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (5-オキソ-6-メチル-5,
6, 7, 8-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) - 5-メチル-1H - [1,
2, 3] トリアゾール、
4 - (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) -
1-フェニル-1H - [1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1-
(2-フルオロピリジン-4-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

5 4- (2-tert-ブチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1-
(2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-エチル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2-フル
オロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (2-メトキシ-4-オキソ-
10 4H-クロメン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (3-メチル-4-オキソ-3,
4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
リアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (3-メチル-4-オキソ-3,
15 4-ジヒドロキナゾリン-6-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
リアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- [2- (2-ヒドロキシ-1-
メチル-エチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-イル] -5-メチル-1
H-[1, 2, 3] トリアゾール、

20 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル- (2, 3-ジメチル-
4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) -5-メチル-1H-
[1, 2, 3] トリアゾール、

4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1-
(2-フルオロピリジン-3-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

25 1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- (3-メチル-4-オキソ-ク
ロマン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- ((3R*) -メチル-4-オ
キソ-クロマン-7-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -4- ((3S*) -メチル-4-オ

- キソークロマン-7-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 4 - (1-オキソイソインドリン-5-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4 - (3-ベンジル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-7-イル) -
 5 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-{1, 2, 3}
 トリアゾール、
 1 - (2-フルオロピリジン-5-イル) - 4 - (2-イソプロピル-イミダゾ
 [1, 2-a] ピリジン-6-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
 アゾール、
 10 4 - (3-ベンジル-2-エチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリ
 ン-7-イル) - 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1
 H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (2-プロピル-
 1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 15 4 - (2-ベンジル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フ
 ルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 4 - (2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1 -
 (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリ
 アゾール、
 20 4 - (2-シクロプロピルメチル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -
 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3]
 トリアゾール、
 4 - (2-イソブチル-1-オキソイソインドリン-5-イル) - 1 - (2-フ
 ルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
 25 1 - (2-フルオロピリジン-3-イル) - 5-メチル-4 - (3-メチル-
 4-オキソ-4H-ピラノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) - 1H-[1,
 2, 3] トリアゾール、
 4 - (3, 3-ジメチル-4-オキソクロマン-7-イル) - 1 - (2-フル
 オロピリジン-3-イル) - 5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、

- 4- (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1-
フェニル-5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4- (1a-メチル-
2-オキソ-1, 1a, 2, 7a-テトラヒドロ-7-オキソ-6-シクロプロ
5 パ [b] ナフタレン-5-イル) -1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4- (2-メチル-1-オキソ-イソキノリン-6-イル) -1- (2-フルオ
ロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4- (2-エチル-イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) -1- (2-
フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾー
10 ル、
4- (2-メチル-1-オキソ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-6-イル) -
1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3]
トリアゾール、
([1, 8] ナフチリジン-3-イル) -4-フェニル-5-メチル-1H-
15 [1, 2, 3] トリアゾール、
5- (2-シクロプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1-
(2-フルオロピリジン-3-イル) -4-カルボニトリル-1H-[1, 2,
3] トリアゾール、
4- (2-イソプロピル-1-オキソ-イソインドリン-5-イル) -1- (2,
20 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] トリアゾール、
4- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソ-イソインドリン-5-
イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2, 3] ト
リアゾール、
4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -1-オキソ-イソイン
25 ドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1,
2, 3] トリアゾール、
4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -1-オキソ-イソキノリ
ン-6-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -5-メチル-1H-[1, 2,
3] トリアゾール又は

1 — (4-フルオロフェニル) — 5-メチル-4- (2- (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) -キノリン-6-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾールである化合物請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 1. 式 (I) で表される化合物が、1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4- (1-オキシインドリン-2-スピロ-1'-シクロプロピル-5-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 2. 式 (I) で表される化合物が、4- (2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 3. 式 (I) で表される化合物が、4- (2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 4. 式 (I) で表される化合物が、1- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5-メチル-4- (2-プロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20 1 5. 式 (I) で表される化合物が、4- (2-シクロプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -1- (2-フルオロベンゼン-3-イル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

25 1 6. 式 (I) で表される化合物が、4- (2-イソプロピル-1-オキソイソインドリン-5-イル) -1- (2, 4-ジフルオロフェニル) -5-メチル-1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

1 7. 式 (I) で表される化合物が、4- (2- (2, 2-ジフルオロエチル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) -1- (4-フルオロフェニル) -1H- [1, 2, 3] トリアゾールである請求項1記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

ル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾールである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

18. 式 (I) で表される化合物が、4 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル) - 1 - (4 - フルオ
5 ロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾールである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

19. 式 (I) で表される化合物が、4 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - 1 - オキソ - イソキノリン - 6 - イル) - 1 - (4 - フルオ
10 ロフェニル) - 5 - メチル - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾールである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20. 式 (I) で表される化合物が、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - プロピル) - キノリン - 6 - イル) - 1 H - [1 , 2 , 3] トリアゾールである請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

15 21. 請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする m G l u R 1 阻害剤。

22. 請求項 1 乃至 10 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分とする、痙攣、急性疼痛、炎症性疼痛、慢性疼痛、脳梗塞
又は一過性脳虚血発作の脳障害、統合失調症等の精神機能障害、不安、薬物依存、
20 パーキンソン病又は胃腸障害の治療および／又は予防剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004379

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439,
31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10,
25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439,
31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10,
25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/051315 A2 (MERCK & CO., INC.), 26 June, 2003 (26.06.03), & EP 1458708 A2	1-22
A	JP 2004-504308 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.), 12 February, 2004 (12.02.04), & WO 2002/006254 A1 & US 2002/0022648 A1 & EP 1303499 A1	1-22
A	JP 2003-146990 A (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 21 May, 2003 (21.05.03), (Family: none)	1-22



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 May, 2005 (24.05.05)

Date of mailing of the international search report

07 June, 2005 (07.06.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/004379

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Claims 1-9, 21, and 22 involve an extremely large number of compounds.

However, the compounds which are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT and are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Consequently, with respect to claims 1-9, 21, and 22, a search was made only for the 1H-[1,2,3]triazole derivative supported by the description.

A complete search was made with respect to claims 10-20.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.⁷ C07D249/06, A61K31/4192, 31/427, 31/436, 31/437, 31/4375, 31/4439, 31/4709, 31/4725, 31/496, 31/498, 31/517, 31/5377, A61P1/06, 9/10, 25/04, 25/16, 25/18, 25/22, 25/28, 25/30, 29/00, C07D401/04, 401/14, 403/04, 405/04, 405/14, 417/04, 417/14, 471/04, 491/052

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAplus (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/051315 A2 (MERCK & CO., INC) 2003. 06. 26 & EP 1458708 A2	1-22
A	JP 2004-504308 A (エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー) 2004. 02. 12 & WO 2002/006254 A1 & US 2002/0022648 A1 & EP 1303499 A1	1-22
A	JP 2003-146990 A (山之内製薬株式会社) 2003. 05. 21 (ファミリーなし)	1-22

「 C 欄の続きにも文献が列挙されている。

「 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

24. 05. 2005

国際調査報告の発送日

07. 6. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

4C

3542

請求の範囲1-9、21、22は、非常に多数の化合物を包含している。

しかしながら、PCT6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、請求の範囲1-9、21、22については、明細書に裏付けられた1H-[1, 2, 3] トリアゾール誘導体についてのみ調査を行った。

また、請求の範囲10-20については、完全な調査を行った。